

Reaktionen von Arylacetaldehyden mit Hydroxylaminderivaten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Wilhelm Seemann

aus Dorf-Tuschkau/Pilsen

Berlin 1967

Reaktionen von Arylacetaldehyden mit Hydroxylaminderivaten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Wilhelm Seemann

aus Dorf-Tuschkau/Pilsen

Berlin 1967



Als Dissertation angenommen am: 19. 10. 66

Tag der mündlichen Prüfung.....: 13. 12. 66

Berichterstatter....: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter: Prof. Dr.-Ing. G. Manecke

Tag der Promotion:

21. Feb. 1967

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von

Herrn Prof. Dr. H. Böhme

geleiteten Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität
Marburg/Lahn und in dem von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

geleiteten Pharmazeutischen Institut der Freien
Universität Berlin auf Anregung und unter Lei-
tung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden. Für seine
stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unter-
stützung möchte ich an dieser Stelle herzlich
danken.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

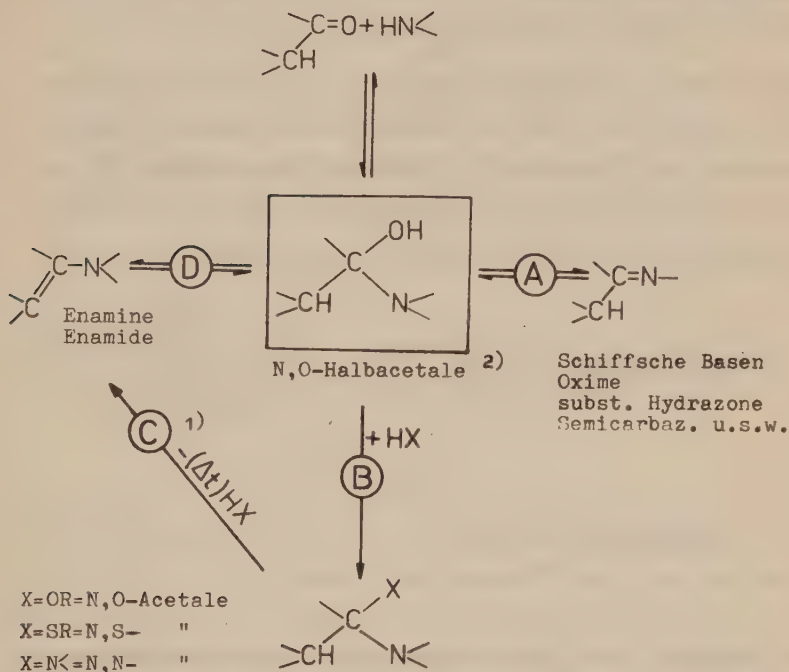
Theoretischer Teil

1	Einleitung	1
2	Reaktionen von N-Phenylhydroxylamin mit aktivierten Arylacetaldehyden	9
3	Reaktionen der Benzolsulhydroxamsäure mit Diphenylacetaldehyd	15
4	Reaktionen der Benzolsulhydroxamsäure mit Phenylcyan- und Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd	24
5	Reaktionen von 4-Phenyl-isoxazolone-(5) mit Säurechloriden	38
6	Reaktionen der Benzolsulhydroxamsäure mit Phenylacetaldehyd	40
7	Reaktionen von Arylacetaldehyden mit Benzhydroxamsäure	41
8	Umsetzung von N-Hydroxy-urethan mit Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd	52
9	Bisvinylamine	55
10	Darstellung von Enamiden aus aktivierten Arylacetaldehyden und Hydroxamsäuren.....	59
	Zusammenfassung	65
	Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils.....	67
	Praktischer Teil	69

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Carbonylverbindungen reagieren mit Basen nach folgendem Schema:

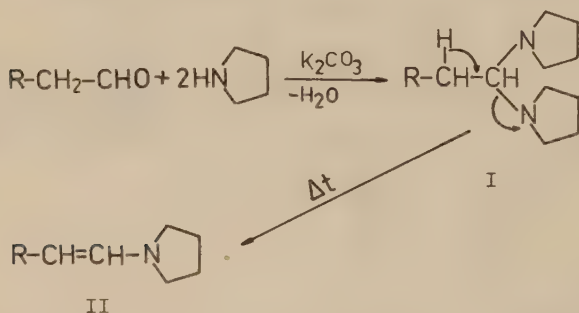


Der erste Reaktionsschritt von primären oder sekundären Aminen mit Aldehyden oder Ketonen führt zur Bildung von häufig unbeständigen N,O-Halbacetalen²⁾, die leicht zu stabileren

- 1) In ähnlicher Weise zerfallen N,N-Alkyliden-bisamide, die in Analogie zu den Aminen auch Amidale genannt werden, beim Erhitzen unter Abspaltung von Carbonsäureamid und Bildung von Enamiden. Vgl. Dissertation G. Berg, Univ. Marburg 1963; F. Eiden und B.S. Nagar Archiv Pharmaz. 296, 445 (1963), sowie D.Ben-Ishai und R. Giger, Tetrahedron Letters (London) 1965, 4523.
- 2) H. Hellmann und G. Opitz, Angew. Chem. 68, 265 (1956)

Verbindungen weiterreagieren. Im allgemeinen isoliert man durch intramolekulare Wasserabspaltung entstehende Schiff-sche Basen³⁾ (Reaktionsweg A), oder durch Umsetzung mit weiterem Amin sich bildende N,N-Acetale⁴⁾, die man auch als Aminale⁵⁾ bezeichnet (Reaktionsweg B).

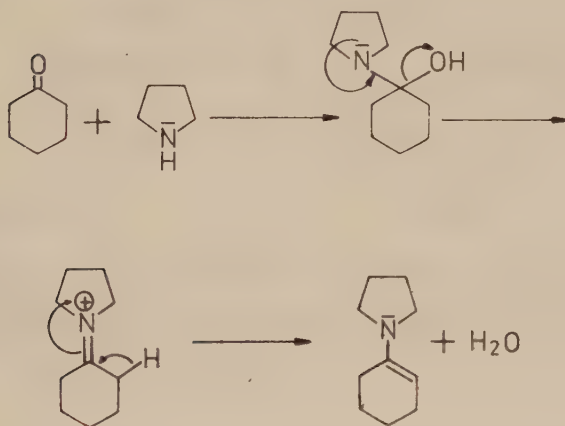
- 1.1 Aminale mit beweglichem Wasserstoff in β -Stellung zum Stickstoff I können bei erhöhter Temperatur ein Äquivalent Amin abspalten und in Enamine⁶⁾ II übergehen (Reaktionsweg C). Die bekannteste und erste allgemeine Synthese dieser Art wurde von MANNICH und DAVIDSEN im Jahre 1936 angegeben⁷⁾:



Die Ausbeuten waren jedoch mäßig. Erst 1952 haben HERR und HEYL⁸⁾ ein gutes Verfahren zur Enaminbildung gefunden: Eine Lösung der Carbonylverbindung, die in α -Stellung ein abspaltbares Proton besitzt, wird in einem Schleppmittel (z.B. Benzol)

- 3) H. Schiff, Lieb. Ann. Chem., 131, 118 (1864) und spätere Arbeiten.
 4) R.A. Henry und W.M. Dehn, J. Amer. chem. Soc., 71, 2271 (1949), M. Zief und J. Ph. Mason, J. Org. Chem., 8, 1 (1943).
 5) H. Böhme, Angew. Chem., 68, 224 (1956)
 6) Die Bezeichnung Enamin wurde von Wittig im Jahre 1927 geprägt. Sie soll die strukturelle Ähnlichkeit des Enamins mit dem Enol zum Ausdruck bringen: $>\text{C}=\text{CH}-\text{NH}_2$, analog zu $>\text{C}=\text{CH}-\text{OH}$. Vgl. G. Wittig und H. Blumenthal, Chem. Ber., 60, 1085 (1927).
 7) C. Mannich und H. Davidsen, Chem. Ber., 69, 2106, (1936)
 8) M.E. Herr und F.W. Heyl, J. Amer. Chem. Soc., 74, 3627 (1952); 75, 1918 und 5927 (1953); 77, 488 (1955)

mit einem Überschuß an sekundärem Amin unter Rückfluß gekocht und das entstehende Wasser mittels eines Wasserabscheiders abgetrennt (Reaktionsweg D). Ein typisches Beispiel ist die Reaktion von Cyclohexanon mit Pyrrolidin:

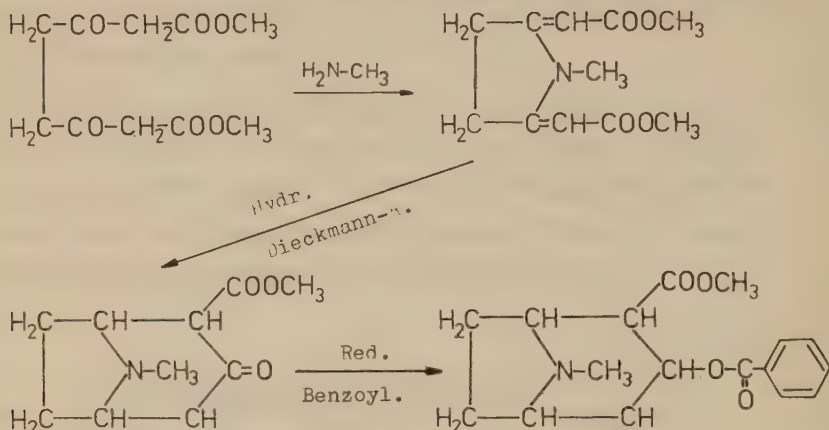


Die Enamingruppierung sowie einige Reaktionen der Enamine sind in der Literatur schon lange bekannt⁹⁾. Während des letzten Jahrzehnts hat eine große Anzahl von Untersuchern¹⁰⁾ die Bedeutung dieser Verbindungsklasse durch neue Darstellungsmethoden und eingehende Untersuchungen ihres Reaktionsverhaltens dokumentiert. Besonderes Interesse finden die Enamine als leicht synthetisierbare Zwischenprodukte bei der Darstel-

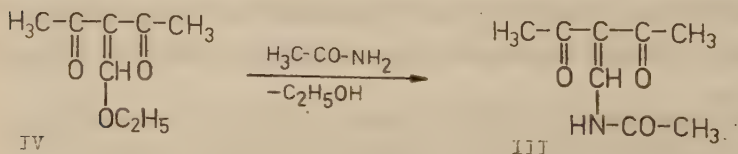
9) Die ältesten Literaturstellen findet man bei Umsetzungen von β -Dicarbonylverbindungen mit Aminen: Vgl. A. Precht, Ber.dtsch.chem.Ges., 11, 1193 (1878); C. Duisberg, Lieb. Ann.Chem., 213, 166 (1882) und J.N. Collie, Lieb. Ann.Chem., 226, 316 (1884)

10) G. Storck, A. Brizzolara, H. Landesmann, J. Szmuszko-
vics und R. Terrell, J.Amer.Chem.Soc., 85, 207 (1963); J. Szmusz-
kovicz, Advances in Organic Chemistry 4, 1-113 (1963)
- Interscience Publishers, New York-London: John Wiley &
Sons, Inc. und J.A. West, J.Chem. Education 40, 194-200
(1963)

lung komplizierter Hetrocyklen, wie am Beispiel der klassischen Cocainsynthese WILLSTÄTTERS¹¹⁾ gezeigt werden soll:

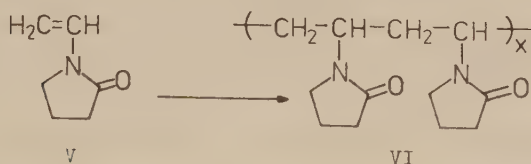


1.2 Auch die Darstellung von N-Acyl-enaminen, sog. Enamiden III, ist schon von verschiedenen Autoren beschrieben worden. Die ersten Vertreter dürfte CLAISEN¹²⁾ durch Erhitzen primärer Amide mit Enoläthern von Dicarboxylverbindungen IV hergestellt haben:

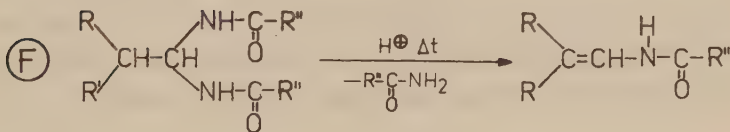
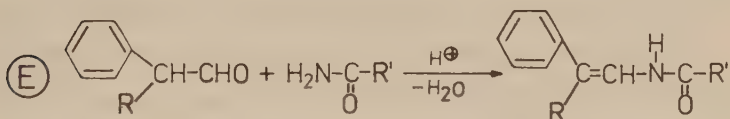


11) R. Willstätter, Z. angew. Chem. 32, 331 (1919); R. Willstätter und A. Pfannenstiel, Lieb. Ann. Chem. 422, 1 (1921), sowie R. Willstätter und M. Bonner, Lieb. Ann. Chem. 422, 515 (1921)
 12) L. Claisen, Lieb. Ann. Chem. 297, 65 (1897)

Pharmazeutisch interessant ist N-Vinyl-pyrrolidon V, das nach REPPE¹³⁾ durch Addition von Pyrrolidon an Acetylen in Gegenwart von Kalium gebildet wird und dessen Polymerisat in wässriger Lösung als Blutersatzflüssigkeit unter dem Handelsnamen „Periston“ VI auch heute noch eine Rolle spielt:



In letzter Zeit haben vor allem EIDEN und NAGAR¹⁴⁾ (E), sowie BÖHME und BERG¹⁵⁾ (F) über ganz allgemeine Darstellungsmethoden solcher Verbindungen berichtet:

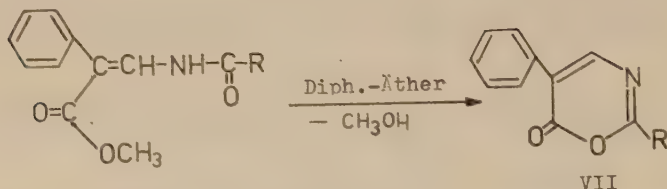


13) W. Reppe, Lieb. Ann. Chem. 601, 83-108 (1956)

14) F. Eiden und B.S. Nagar, Naturwissenschaften 48, 599 (1961)
Fast zur gleichen Zeit wurde über die Darstellung von N-(1-isobutenyl)benzamid und N-(1-isobutenyl)acetamid aus Isobutyraldehyd und den entsprechenden Säureamiden nach dieser Reaktionsweise berichtet. Vgl. U. Zehavi und D. Ben-Ishai, J. Org. Chem. 26, 1097 (1961).

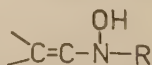
15) H. Böhme und G. Berg, Chem. Ber. 99, 2127 (1966)

Enamide sind heute als Ausgangssubstanzen verschiedenster org. Verbindungen (z.B. Isochinoline¹⁶⁾, Oxazin- VII und Pyrimidin-derivate¹⁷⁾,



sowie zur Analytik von Arzneimitteln (z.B. Meprobamat¹⁸⁾) von großem Interesse.

- 1.3 Offensichtlich wurde bisher nicht versucht, N-Hydroxy-enamide und N-Hydroxy-enamine VIII darzustellen. Einmal könnten solche Verbindungen sowie ihre Derivate als Arzneimittel brauchbar sein¹⁹⁾ und zum anderen sollten sie chemisch interessant sein, da sich die Hydroxylgruppe im Molekül mit geeigneten funktionellen Gruppen der Carbonylverbindung zu Ringschlußreaktionen anbietet. Ich versuchte daher in Analogie zu den beschriebenen Reaktionen von Aminen bzw. Amiden mit Carbonylverbindungen (Reaktionswege D und E) Hydroxylamine und N-Acylhydroxylamine (Hydroxamsäuren) mit Arylacetaldehyden zu N-Hydroxy-enaminen (R=Aryl) und N-Hydroxy-enamiden (R=Acyl) VIII umzusetzen.

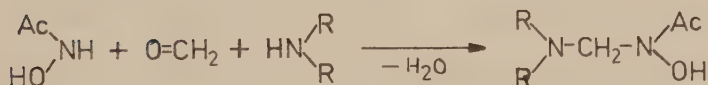
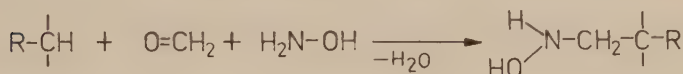


VIII

- 16) XXIII. Intern. Kongreß der Pharm. Wissenschaften, Münster 1963, F. Eiden - Heterocyclen aus Enamiden.
 17) F. Eiden und B.S. Nagar, Naturwissenschaften 50, 403 (1963)
 18) F. Eiden und B.S. Nagar, Dtsch.Apotheker-Ztg., 104, 281 (1964)
 19) H.G. Sen, D. Seth und U.N. Joshi, J. Medic.Chemistry, 9, 431 (1966)

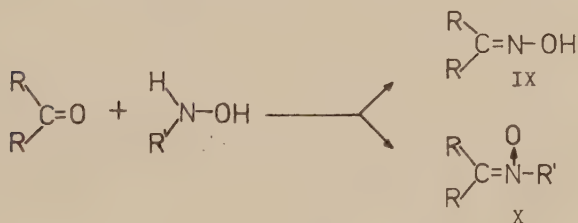
1.4 Aus der Literatur²⁰⁾ ist bekannt, daß Hydroxylaminderivate, abhängig vom Substituenten am Stickstoff, mit Carbonylverbindungen verschieden reagieren können:

Hydroxylamin selbst kann in Aminomethylierungsreaktionen als Basenkomponente fungieren, Hydroxamsäuren (N-Acyl-hydroxylamine) dagegen als azider Reaktionspartner:



Mit Carbonylverbindungen allein reagiert Hydroxylamin zu Oximen (R'=H) IX, N-Aryl-hydroxylamin zu Nitronen²¹⁾

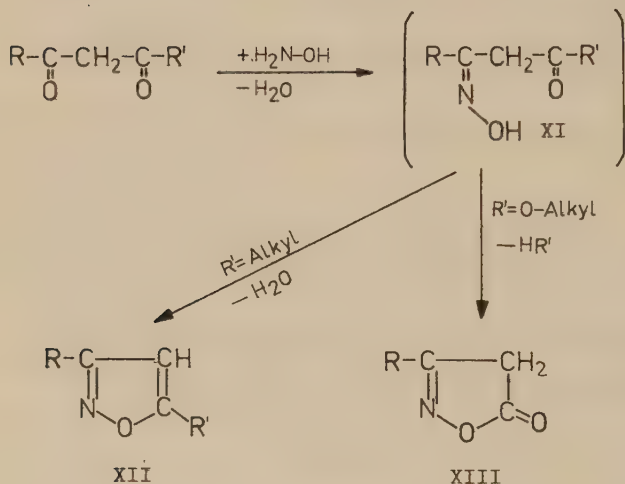
(R'=Aryl) X:



20) H. Hellmann und G. Opitz, „ α -Aminoalkylierung“, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1960

21) L.I. Smith, Chem.Rev., 23, 193 (1938)
J. Weisenheimer und J. Chou, Liebigs Ann.Chem., 539, 78 (1939); H.O. Wheeler und P.H. Gore, J.Am.Chem.Soc., 78, 3363 (1956)

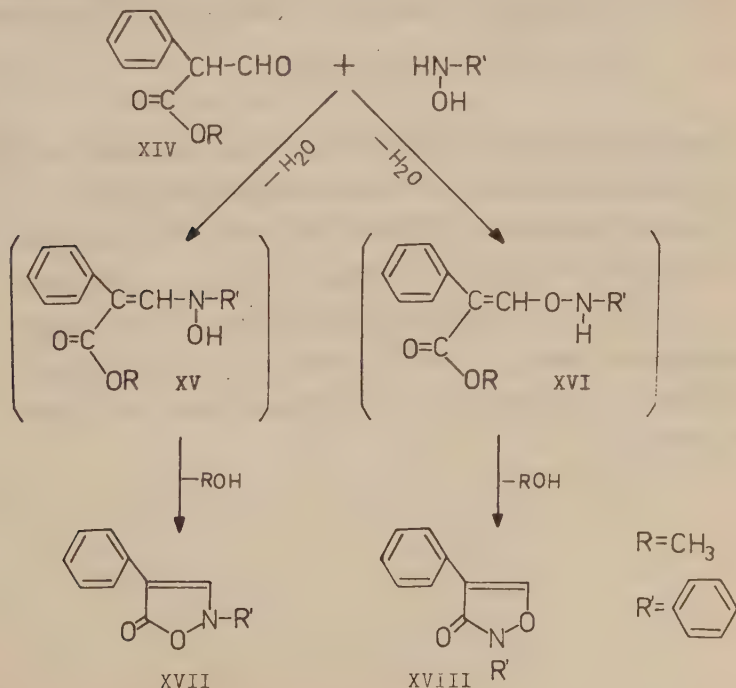
Läßt man auf β -Dicarbonylverbindungen Hydroxylamin einwirken, so cyclisieren die intermediär entstehenden Monoxime²²⁾ XI zu Isoxazol- XII bzw. Isoxazolonderivaten²³⁾ XIII:



- 22) Beständige Monoxime sind in wenigen Fällen isoliert worden:
 J. Wislicenus, Liebigs Ann.Chem., 308, 250 (1899)
 23) L. Claisen, Ber. dtsh.chem.Ges., 24, 140 und 3900 (1891)
 A. Hantzsch, ebenda 24, 502 (1891)

2. Reaktionen aktivierter Arylacetaldehyde mit N-Phenylhydroxylamin

2.1 Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Phenylcarbmethoxyacetaldehyd XIV (β -Ketoester) und N-Phenylhydroxylamin am Wasserabscheider (Schleppmittelmethode⁸⁾) erhielt ich in guter Ausbeute ein Isoxazolon. Die Elementaranalysen und die Molekulargewichtsbestimmung ergaben nämlich, daß Aldehyd und Hydroxylamin unter Austritt je eines Äquivalentes Wasser und Methanol reagiert haben. Jenachdem, ob man als Zwischenstufe ein α,β -ungesättigtes, N-substituiertes-Hydroxylamin bzw. ein N-Hydroxyenamin (XV) oder aber ein α,β -ungesättigtes, O-substituiertes-Hydroxylamin (XVI) diskutiert, läßt sich die Verbindung als Isoxazolon-(5) XVII oder Isoxazolon-(3) XVIII formulieren:



Im IR-Spektrum findet man eine kurzwellige Carbonylbande bei 1730 cm^{-1} , die an ein Isoxazolone-(5), eine Verbindung mit Lactoncharakter denken läßt. Eine entscheidende Aussage darüber gelang mit Hilfe des optischen Verhaltens einer größeren Zahl von Vergleichssubstanzen, wie ich bei analogen Umsetzungen mit Hydroxamsäuren zeigen konnte (vgl. 4.5, Tab. 1 und Abb. 12).

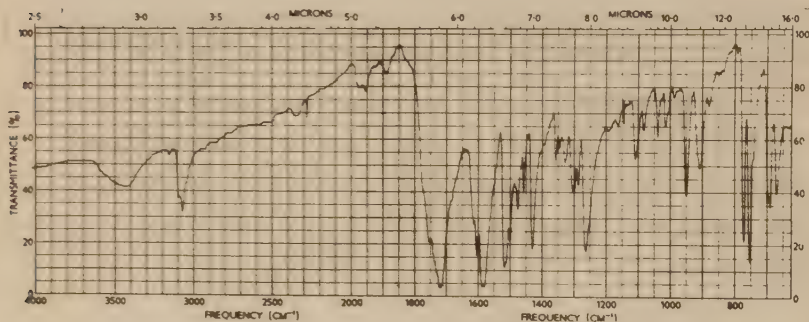


Abb. 1 IR-Spektrum von XVII (in KBr)

2.2 Erhitzte ich äquimolare Mengen Phenylcyanacetaldehyd (= PCA) und N-Phenylhydroxylamin in Benzol am Wasserabscheider (Schleppmittelmethode), so konnte ich nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches eine blaß-gelbe Substanz isolieren. Ich formulierte sie zunächst als N-(β,β -phenylcyan)-vinylphenylhydroxylamin IXX (Reaktionsweg E); im IR-Spektrum erschienen die typischen Banden im kurzwelligen-, $\text{C}\equiv\text{N}$ - und $\text{C}=\text{C}$ -Bereich:

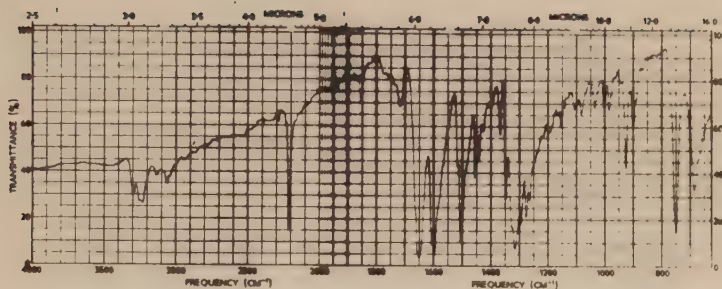
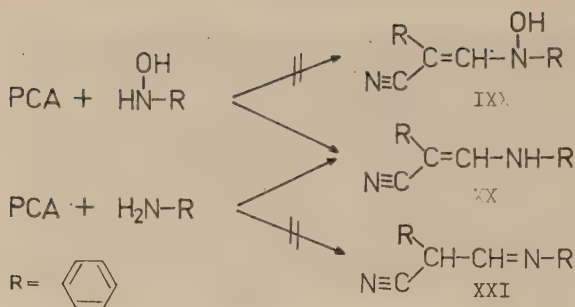


Abb. 2 IR-Spektrum des Reaktionsproduktes aus
PCA und N-Phenylhydroxylamin (in KBr)

Die Elementaranalyse ergab jedoch, daß es sich um eine
- wider Erwarten - sauerstofffreie Verbindung mit der Sum-
menformel $C_{15}H_{12}N_2$ handelte. Ich identifizierte sie als
1-Phenyl-1-cyan-anilino-aethen XX, eine Substanz, die ich
aus Anilin und Phenylcyanacetaldehyd (Xylol, Schleppmittel-
methode) authentisch darstellen konnte. Beide Verbindungen
hatten den gleichen Schmelzpunkt, der Mischschmelzpunkt
zeigte keine Depression, die IR-Spektren waren identisch:



Prinzipiell könnte man auch eine Azomethinstruktur XXI annehmen, wenn nicht die NH-Bande (3200 cm^{-1}) sowie die bei 1635 cm^{-1} liegende C=C-Valenzschwingungs-Bande für den Enamin-Charakter der Substanz spräche. Eine C=N-Absorption (Azomethin) liegt wesentlich weiter im Kurzwelligen, nämlich bei $1690\text{--}1670 \text{ cm}^{-1}$. Ein UV-Spektrenvergleich mit dem analogen N-Methyl-enamin²⁴⁾ zeigt, daß sich Maxima und Verlauf der beiden Kurven nur geringfügig unterscheiden:

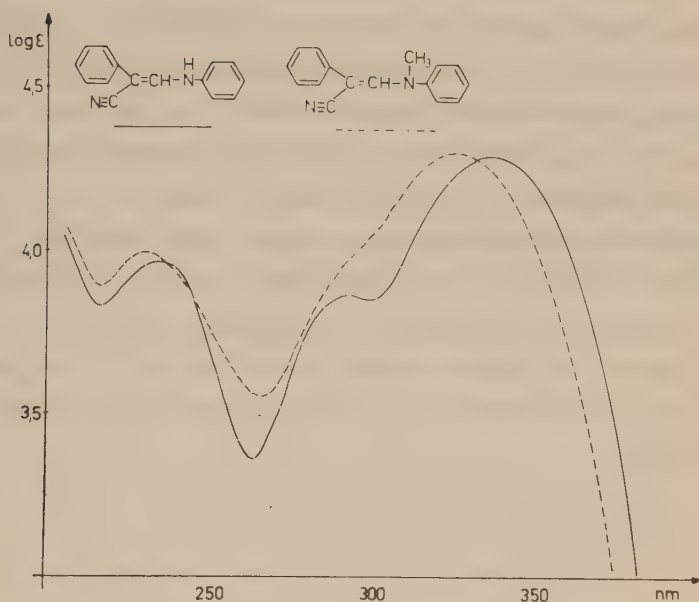
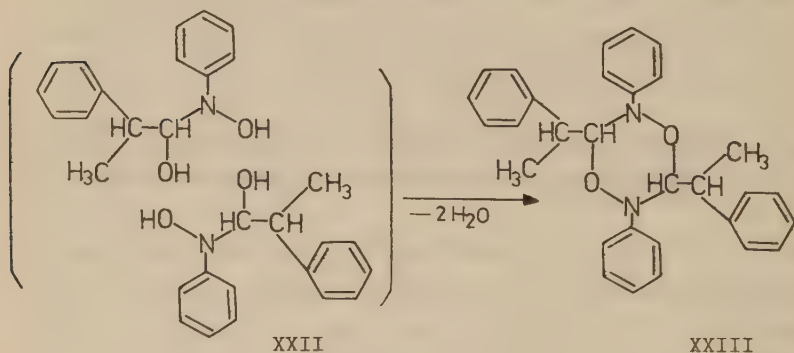


Abb. 3 UV-Spektren von 1-Phenyl-1-cyan-anilino-aethen XX ——— und 1-Phenyl-1-cyan-N-methyl-anilino-aethen - - - - (in Methanol)

Bemerkenswert ist bei dieser Reaktion die Umwandlung eines Hydroxylaminderivates zu einem Aminabkömmling. Diese Erscheinung beobachtete ich bei einigen anderen Reaktionspartnern ebenfalls. Über den Reaktionsablauf wird später diskutiert (vgl. 10).

24) Für das Überlassen des UV-Spektrums danke ich Herrn Dr. B.S. Nagar, Pharmaz. Inst., Berlin.

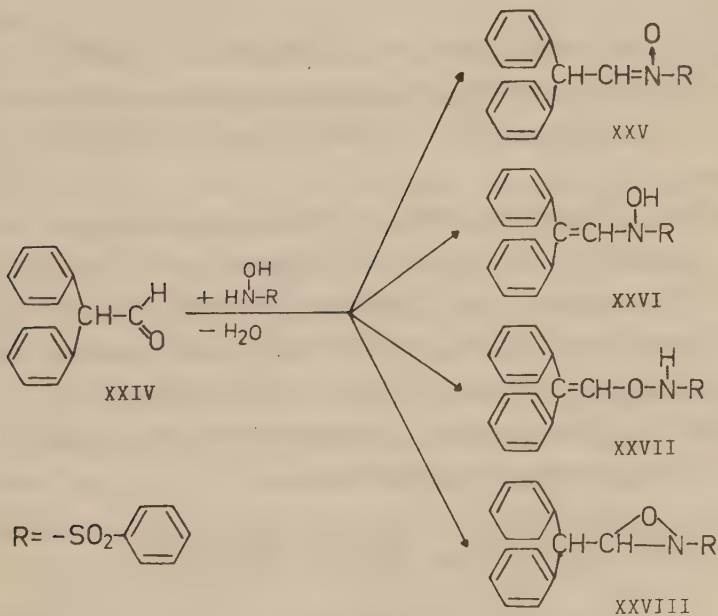
2.3 Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Phenylmethylacetaldehyd (= Hydratropaaldehyd) und N-Phenylhydroxylamin nach der Schleppmittelmethode erhielt ich eine gut umkristallisierbare, farblose Substanz. Die Elementaranalysen und die Molekulargewichtsbestimmung sprachen dafür, daß zwei Äquivalente Aldehyd und zwei Äquivalente N-Phenylhydroxylamin unter Austritt von zwei Äquivalenten Wasser miteinander reagiert haben. Da ich im UV-Spektrum kein Maximum über 215 nm und im IR-Spektrum keine Bande im Carbonylbereich beobachten konnte, möchte ich die Verbindung als substituiertes, tetrahydro-Dioxadiazin-Derivat XXIII formulieren. Den Reaktionsverlauf könnte man sich so vorstellen, daß zwei N,O-Halbacetale XXII unter Wasseraustritt kondensieren:



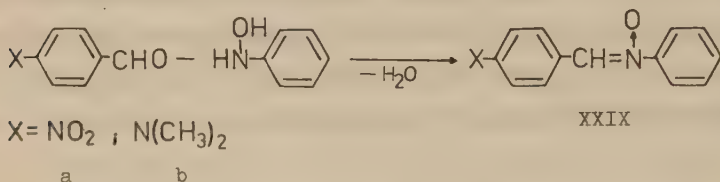
Eine analoge Verbindung ließ sich aus Phenylacetaldehyd und Benzolsulphydroxamsäure unter gleichen Reaktionsbedingungen darstellen (vgl. 6).

Reaktionen der Benzolsulphydroxamsäure mit Diphenylacetaldehyd

Zu Beginn meiner Untersuchungen über die Reaktionen von Hydroxamsäuren mit aktivierten Arylacetaldehyden studierte ich die Einwirkung von Diphenylacetaldehyd XXIV (DPA) auf Benzolsulphydroxamsäure (BSH). Beim Erhitzen der Reaktionspartner am Wasserabscheider in Benzol ließ sich die Abspaltung von einem Äquivalent Wasser beobachten. Nach dem Abdampfen des Schleppmittels konnte ich eine gut kristallisierende, farblose Substanz isolieren, deren Molekulargewicht und Elementaranalysen mit den folgenden Formulierungen übereinstimmen:



Zu diskutieren ist zunächst ein Nitron XXV. Modellversuche zeigten nämlich, daß beim Erhitzen von p-Nitrobenzaldehyd oder p-Dimethylaminobenzaldehyd mit einer äquivalenten Menge N-Phenylhydroxylamin - bei gleichen Reaktionsbedingungen - unter Austritt eines Äquivalentes Wasser in guter Ausbeute Nitrone XXIX entstanden.



Identische Verbindungen erhielten E. BOYLAND und R. NERY²⁵⁾ durch 6-stündiges Stehenlassen äquivalenter Mengen Arylaldehyd und N-Phenylhydroxylamin in wenig Aethanol bei 20°C im Dunkeln.

Je nachdem ob die Hydroxamsäure am Stickstoff oder Sauerstoff reagiert, ist entweder eine α,β -ungesättigte, N-substituierte Hydroxamsäure, bzw. ein N-Hydroxy-enamid XXVI oder aber eine α,β -ungesättigte, O-substituierte Hydroxamsäure, bzw. ein O-substituiertes Enol XXVII zu formulieren.

Aber auch die Bildung eines 2,3-substituierten Oxaziridins²⁶⁾ XXVIII liegt im Bereich des Möglichen.

25) E. Boyland u. R. Nery, J.chem.Soc. 3141 (1963)

26) G. Zinner, Arch. Pharmaz. 292, 1-9 (1964)

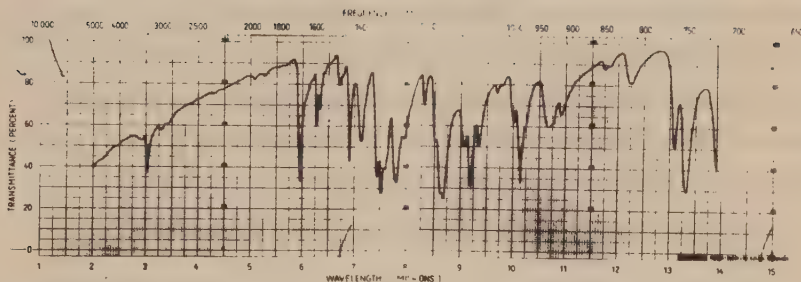


Abb. 4 IR-Spektrum des Reaktionsproduktes aus DPA und BSH (in KBr).

Das IR-Spektrum dieser Verbindung zeigt bei 3340 cm^{-1} eine Bande, die man einer N-H oder N-OH Valenzschwingung zuordnen kann, sowie eine scharfe Bande bei 1685 cm^{-1} , die durch die Valenzschwingung einer C=C-Doppelbindung vom Typ $>\text{C}=\text{CH}-$ verursacht wird.²⁷⁾

Bei Vorliegen eines Nitrons XXV müßte die Bande der NH- oder NOH-Valenzschwingung bei 3340 cm^{-1} fehlen und die für Nitrone charakteristischen Banden²⁸⁾ bei 1600 cm^{-1} (C=N), sowie $1185\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$ und $920\text{--}950\text{ cm}^{-1}$ ($\text{N} \rightarrow \text{O}$) zu sehen sein.

Handelt es sich um eine Oxaziridinverbindung XXVIII, so dürfte im Carbonylbereich keine Bande auftreten. Außerdem spricht die nicht weit im Sichtbaren liegende Hauptbande des UV-Spektrums (vgl. Abb. 5) gegen eine solche Formulierung.

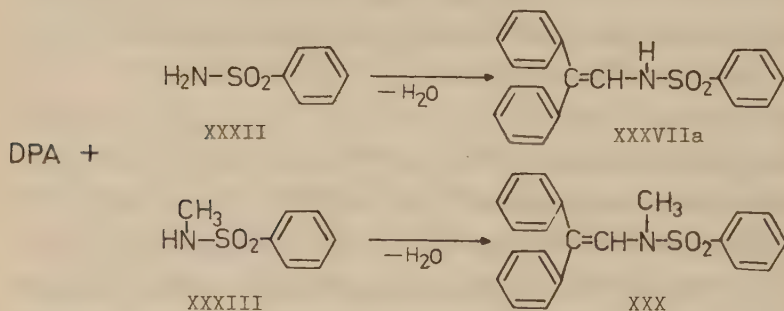
Eindeutig ist somit die Struktur eines Nitrons sowie Oxaziridins auszuschließen.

27) L.J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, New York 1960

28) J. Hamer u. A. Macaluso, Chem.Rev. 64, 473-495 (1964)

Keine sichere Entscheidung kann jedoch mit Hilfe des IR-Spektrums darüber getroffen werden, ob die Verbindung als N- oder O-substituierte α,β -ungesättigte Hydroxamsäure XXVI oder XXVII vorliegt, da die beobachtete Absorption bei 1680 cm^{-1} (C=C-Doppelbindung) auf beide Formulierungen zutrifft und das Vorliegen einer NH- oder NOH-Valenzschwingung (3340 cm^{-1}) IR-spektroskopisch nur schwer differenziert werden kann.

Interessant ist ein Vergleich des UV-Spektrums dieser Verbindung mit dem entsprechenden Enamid XXXVIIa und N-Methylenamid XXX. Diese Substanzen konnte ich aus Diphenylacetaldehyd (DPA) und Benzolsulfonamid XXXII bzw. N-Methyl-benzolsulfonamid XXXIII nach der Schleppmittelmethode darstellen²⁹⁾:



29) Solche N-Vinyl-sulfonamide sind auch auf anderem Wege zugänglich: vgl. M.S. Kharasch und H.M. Priestley, J.Amer.chem.Soc. 61, 3425 (1939)

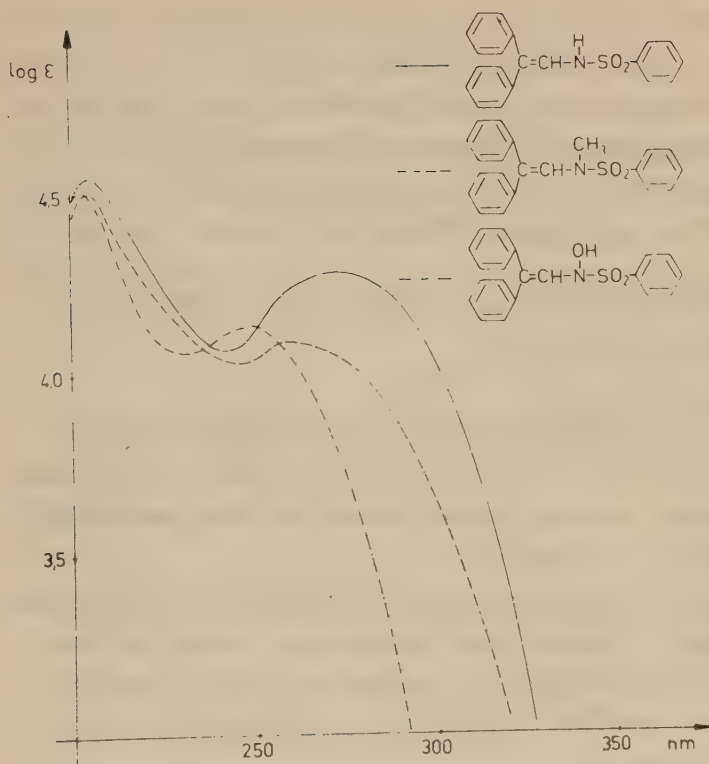
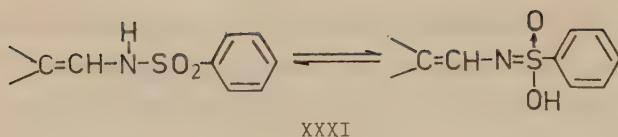


Abb. 5 UV-Spektren von XXXVIIa ——— ; XXX - - - - -
und Reaktionsprodukt aus DPA und BSH - . - . - .
(in Methanol)

Diphenyl-vinyl-benzolsulfonamid XXXVIIa besitzt ein UV-Maximum bei 272 nm. Bei dem Reaktionsprodukt aus Diphenylacetaldehyd und Benzolsulfinhydroxamsäure (250 nm) ist das Maximum, ebenso wie beim N-Methyl-Derivat des Enamids XXX (258 nm), kräftig hypsochrom verschoben. Vielleicht liegt der Grund darin, daß ein Substituent am Stickstoff die Ausbildung eines längeren tautomeren konjugationssystems verhindert³⁰⁾ XXXI:

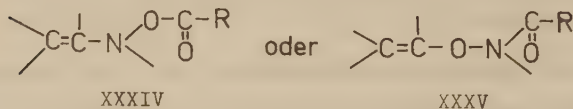
30) F. Eiden und B.S. Nagar, Arch. Pharmaz. 296, 445-455 (1963)



Das UV-Spektrum spricht somit nicht gegen eine Formulierung als N-Hydroxy-enamid XXVI.

3.2 Da so mit optischen Hilfsmitteln die Struktur des Reaktionsproduktes aus DPA und BSH nicht eindeutig geklärt werden konnte, versuchte ich, auf chemischem Wege die Frage der N- oder O-Substitution zu beantworten:

Zunächst sollte die hypothetische N-OH-Gruppe acyliert werden. Prinzipiell bringt das keine Entscheidung, da auch die N-H-Struktur reagieren würde. Im IR-Spektrum sollte jedoch eine Esterbande XXXIV von einem Amid-Carbonyl XXXV sicher zu unterscheiden sein:

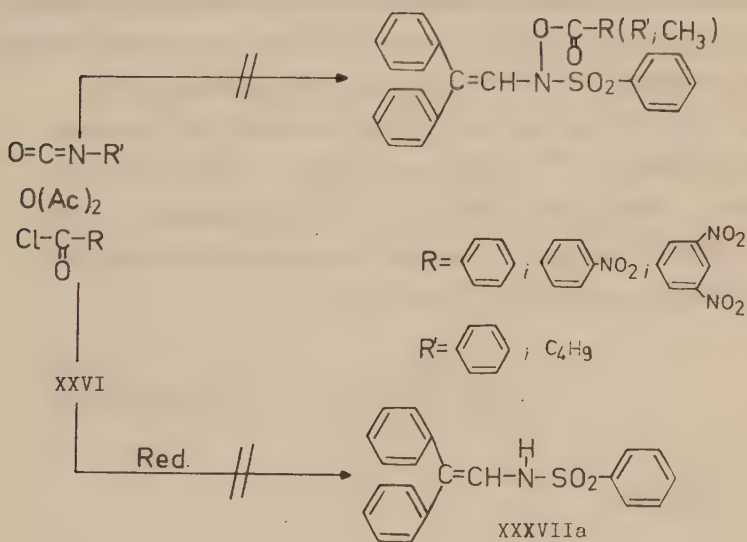


Reaktionen mit Acetanhydrid-Na-Acetatgemisch, mit Benzoylchlorid in Anwesenheit von Natronlauge (SCHOTTEN-BAUMANN³¹⁾),

31) H. Henecka in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bd. VIII/3, S. 545, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1952

bzw. mit Benzoylchlorid, p-Nitro, sowie 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin (nach EINHORN³¹⁾) gelangen nicht.

Auch bei Umsetzungen mit Phenyl- oder Butylisocyanat konnte ich in jedem Falle nur die Ausgangssubstanzen wiedergewinnen. Ein Versuch, die Verbindung mit Na-Alkoholat oder Zink und Eisessig zum entsprechenden Enamid zu reduzieren, war ebenfalls erfolglos:

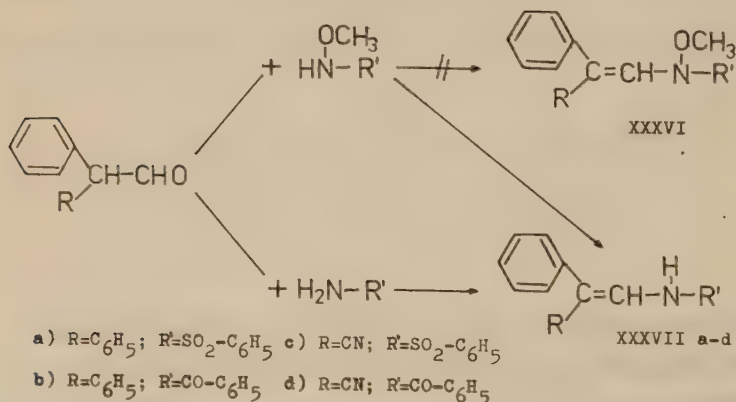


3.3 Zweckmäßig erschien mir nun der Versuch mit dem O-Methylderivat der Benzolsulphydroxamsäure eine analoge O-Methylverbindung XXXVI zu synthetisieren, mit der Absicht, die UV-Spektren vergleichen zu können. Aus O-Methylhydroxylamin³²⁾ und Benzol-

31) s. auch Seite 20!

32) L.W. Jones, Amer.chem.J., 20, 40 (1898)
R.T. Major und E.E. Fleck, J.Amer.Chem.Soc., 50, 1479 (1928)

sulfochlorid stellte ich zunächst die - meines Wissens bisher nicht bekannte - O-Methylbenzolsulphydroxamsäure dar. Diese setzte ich unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen (Schleppmittelmethode) mit Diphenylacetaldehyd um. Unerwarteterweise führten selbst mehrfach wiederholte Versuche in verschiedenen hoch siedenden Schleppmitteln (Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform) stets zum analogen Enamid XXXVIIa, dessen Struktur sich eindeutig durch Synthese aus Diphenylacetaldehyd und Benzolsulfonamid unter gleichen Reaktionsbedingungen beweisen ließ. In gleicher Weise setzte sich Phenylcyanacetaldehyd mit O-Methylbenzolsulphydroxamsäure zum Enamid XXXVIIc um; und auch bei der Reaktion von O-Methylbenzhydroxamsäure³³⁾ mit DPA sowie PGA entstanden Enamide XXXVb u. XXXVIIId und nicht O-Methyl-enhydroxamsäuren XXVI. Auch XXXVIIb-d konnte ich aus den entsprechenden Amiden bzw. Sulfonamiden authentisch darstellen:



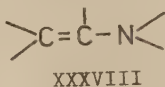
33) O. Exner und B. Kakac, Collection Czechoslov.Chem. Commun. 28, 1656 - 1663 (1963)

Bemerkenswert ist hier auch die Umwandlung von Hydroxylamin-derivaten zu Aminabkömmlingen (vgl. 2.2). Der Ablauf dieser Reaktion wird später diskutiert (vgl. 10).

Die Möglichkeit, daß die methylierten Hydroxamsäuren während der Reaktion durch die dabei auftretenden höheren Temperaturen zersetzt wurden, ist auszuschließen; denn unterwirft man O-Methylbenzolsulphydroxamsäure oder O-Methylbenzhydroxamsäure ohne Aldehyd den gleichen Reaktionsbedingungen, so kann man nach Ablauf der Reaktionszeit die Verbindung unverändert wiedergewinnen.

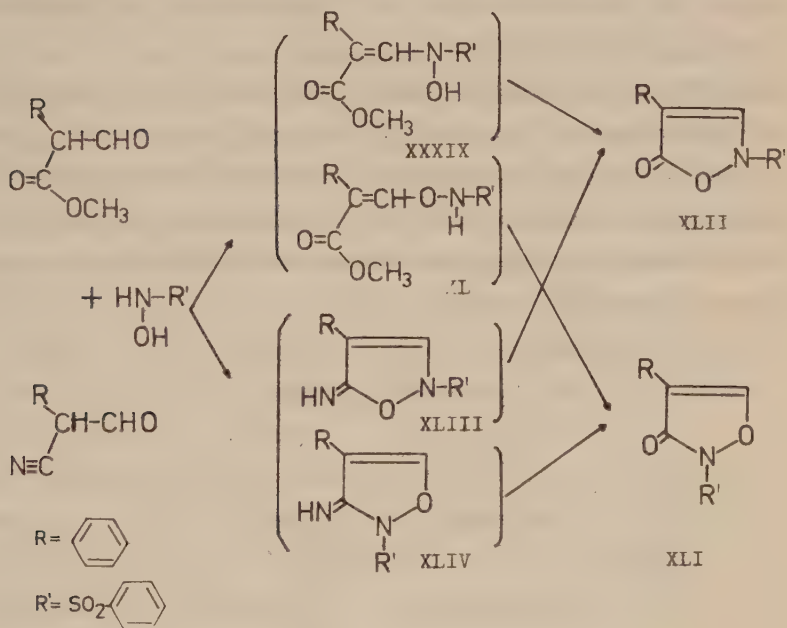
4. Reaktionen der Benzolsulphydroxamsäure mit Phenylcyan- und Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd

- 4.1 Eine interessante Beobachtung, die sich später auch als Strukturbeweis des N-Hydroxy-enamids XXVI auswerten ließ, machte ich bei der Umsetzung von Benzolsulphydroxamsäure mit Phenylcyanacetaldehyd. Mit Hilfe der Schleppeppmittelmethode erhielt ich eine farblose, gut umkristallisierbare Substanz, deren Spektren, Elementaranalysen und Molekulargewichtsbestimmung zeigten, daß die Reaktion nicht auf der Stufe der kettenförmigen Enamide XXXVIII stehengeblieben ist:



- 4.2 Bei einer analogen Umsetzung von Benzolsulphydroxamsäure mit Phenylcarbmethoxy-Acetaldehyd unter gleichen Reaktionsbedingungen konnte ich die identische Verbindung isolieren. Wie bereits erwähnt (1.4 und 2.1) cyclisieren β -Ketoester (Phenylcarbmethoxyacetaldehyd = β -Ketoester) mit Hydroxylamin leicht zu isomeren 1,3- oder 1,5-Isoxazolonen. Formuliert man daher bei der Umsetzung von Phenylcarbmethoxyacetaldehyd mit Benzolsulphydroxamsäure - analog der Reaktion von Diphenylacetaldehyd mit Benzolsulphydroxamsäure - ein N- oder O-substituiertes α,β -ungesättigtes Hydroxylamin (XXXIX oder XL, so sollte sich unter Abspaltung von Methanol und Cyclisierung entweder ein Isoxazon-(3) XLI oder aber das isomere Isoxazon-(5) XLII ausgebildet haben.
- Auf gleiche Weise dürfte aus Phenylcyanacetaldehyd und Benzol-

sulphydroxamsäure -- evtl. über das Immin XLIII oder XLIV --
die identische Verbindung entstanden sein XLII oder XLI :

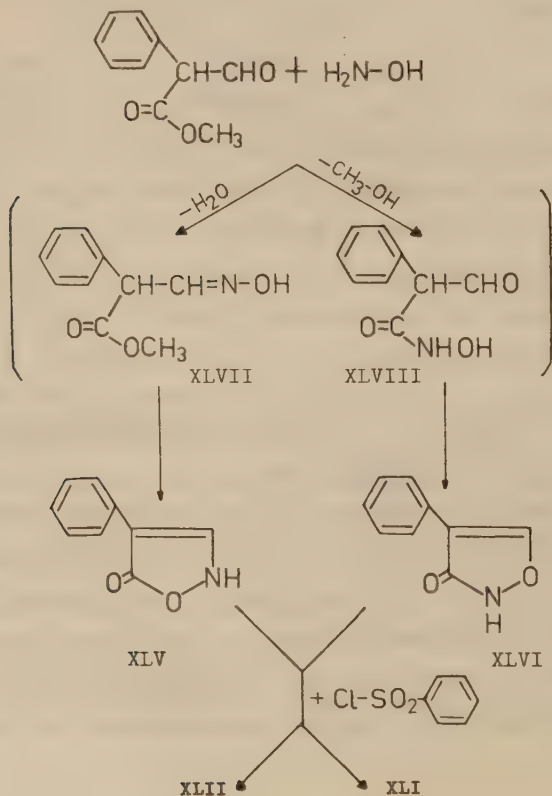


3. Schließlich ist es mir auch auf einem dritten Wege gelungen,
die fragliche Substanz darzustellen:

Aus Phenylcarbomethoxyacetaldehyd XIV und Hydroxylamin synthetisierte ich zunächst ein bisher nicht beschriebenes 4-Phenylisoxazolon XLV oder XLVI. Dieses reagierte mit Benzolsulfochlorid in Pyridin (EINHORN-Methode) zur identischen Verbindung XLII oder XLI. Damit hatte ich zwar bewiesen, daß die Verbindung als N-substituiertes-4-Phenylisoxazolon vorliegt,

die endgültige Struktur des Heterozyklus -Isoxazolon-(3) oder -(5) - jedoch noch nicht hinreichend charakterisiert; für die Einwirkung von Hydroxylamin auf Phenylcarbmethoxyacetaldehyd lassen sich nämlich wiederum zwei Möglichkeiten des Umsetzungsverlaufes vorhersehen:

Der erste Reaktionsschritt kann aus dem Angriff des Hydroxylamins entweder auf die Carbonylgruppe oder auf den Ester bestehen. Aus diesem Primärprodukt - entweder Oxim XLVII oder Hydroxamsäure XLVIII - kann sich dann durch Wasser- bzw. Methanol-Abspaltung sowohl ein Isoxazolon-(5) XLV als auch das Isoxazolon-(3) XLVI bilden:



.4 Ich versuchte nun, die beiden Strukturmöglichkeiten des bisher noch nicht beschriebenen Isoxazolons authentisch darzustellen:

a) 4-Phenyl-isoxazon-(5) XLV:

Ich setzte Phenylcyanacetaldehyd mit Hydroxylamin in Natriumacetatlösung um und erhielt in einer Ausbeute von 93% das bisher nicht bekannte 5-Amino-4-phenyl-isoxazol IL (Schmp. 100°). WALTHER und SCHICKLER³⁴⁾ formulierten ein unter ähnlichen Bedingungen entstehendes Reaktionsprodukt aus Phenylcyanacetaldehyd und Hydroxylamin irrtümlich als Phenylcyanacetaldehydoxim L (Schmp. 98°). Ich habe ihre Vorschrift nachgearbeitet und erhielt in guter Ausbeute eine bei 100° schmelzende Verbindung, die sich nicht als L sondern 5-Amino-4-phenyl-isoxazol IL identifizieren ließ.

Das IR-Spektrum zeigt keine Nitrilbande. Im Kurzwelligen beobachtet man die NH_2 -Valenzschwingungen, bei 1640 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} und 1450 cm^{-1} typische Banden disubstituierter Isoxazole.³⁵⁾

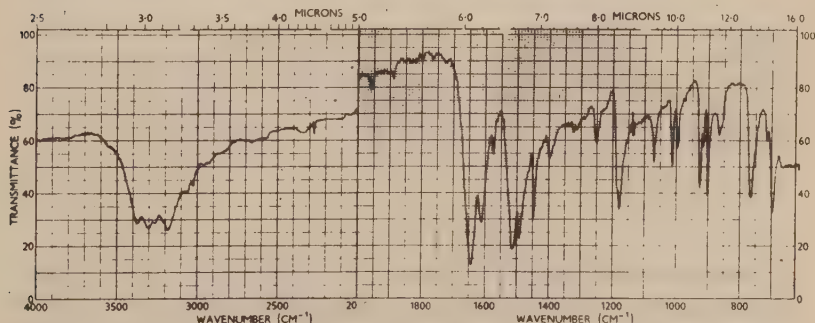


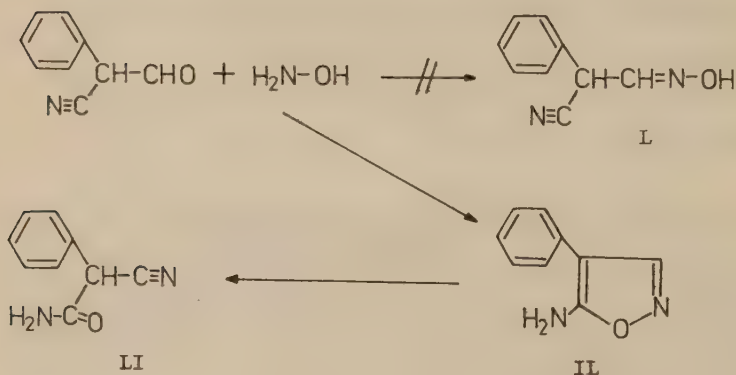
Abb. 6 IR-Spektrum von IL (in KBr)

34) R. Walther und P.G. Schickler, J.pr. 27 55, 342 (1897)

35) A.R. Katritzky und A.J. Boulton, Spectrochim. Acta 17, 238 (1961)

Durch eine chemische Reaktion konnte ich die optischen Ergebnisse bestätigen:

5-Alkyl- bzw. Arylisoxazole sind nämlich, ebenso wie das Isoxazol selbst, durch eine Spaltungsreaktion ausgezeichnet, die beim Behandeln mit alkoholischem Kalium- oder Natriumalkoholat sehr leicht eintritt³⁶⁾; durch Ringspaltung zwischen dem Stickstoff- und dem Sauerstoffatom des Heterocyklus entstehen hierbei die Alkalisalze von β -Cyanketonen. Ich erhitze die als 4-Phenyl-5-amino-isoxazol formulierte Verbindung II in methanolisch-wässriger Natronlauge und erhielt in guter Ausbeute das ring-kettentautomere Phenylcyanacetamid LI:

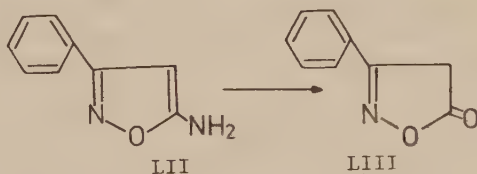


Phenylcyanacetamid ließ sich nach HESSLER³⁷⁾ aus Phenylcyaneessigsäureäthylester und Ammoniak darstellen. Beide Substanzen

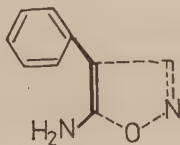
36) L. Claisen, Ber. dtsch.chem.Ges. 24, 3904 (1891) und 36, 3672 (1903)

37) Hessler, Amer.Chemical Journal 32, 122 (1904)

hatten den gleichen Schmelzpunkt, der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression, die IR-Spektren waren identisch. Ich versuchte nun, das 4-Phenyl-5-amino-isoxazol IL - in seiner Struktur gesichert - zum gewünschten 4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV zu hydrolysieren. Solche Reaktionsschritte verlaufen nach Literaturangaben ohne Schwierigkeit.³⁸⁾ So erhielt STACHEL³⁹⁾ aus 3-Phenyl-5-amino-isoxazol LII „außerordentlich leicht“ das entsprechende Isoxazolon LIII:



Meine Erfahrungen bei IL zeigten jedoch, daß diese Substanz gegen Säure weitgehend unempfindlich war. Das läßt sich vielleicht durch das Vorliegen der Verbindung als vinyloges aromatisches Amin erklären:



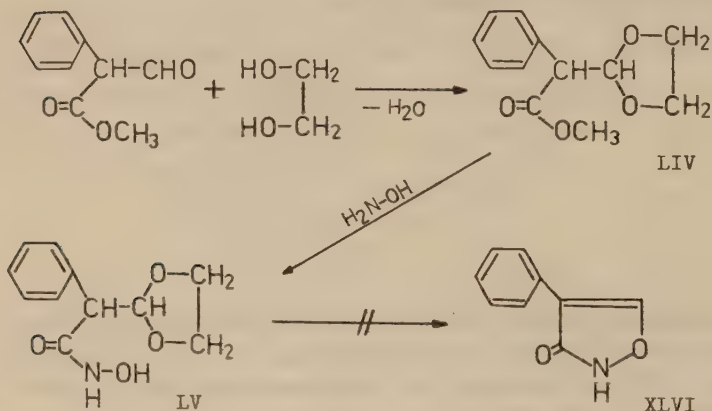
Auch ein Versuch, durch Verkochen des Diazoniumsalzes das Isoxazolon-(5) zu erhalten, verlief ergebnislos, da die Verbindung im Reaktionsgemisch polymerisierte.

38) A. Obregia, Liebigs Ann.Chem. 266, 324 (1891), und zwar S. 331 u. 334; P.S. Burns, J.prakt.Chem. 27 47, 105 (1893) S. 123-125

39) H.D. Stachel, Chem.Ber. 96, 1088 (1963)

b) Den Versuch, das 4-Phenyl-isoxazolon-(3) XLVI darzustellen, führte ich folgendermaßen durch:

Zunächst blockierte ich im Phenylcarbmethoxyacetaldehyd die Aldehydgruppe mit Äthylenglykol unter Ausbildung eines Äthylencetals⁴⁰⁾ LIV und setzte sodann den Ester mit Hydroxylamin in geringer Ausbeute zur entsprechenden Hydroxamsäure LV um:



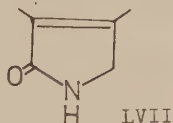
Die Identität von LV ließ sich außer durch eine genaue Elementaranalyse auch durch die Farbreaktion mit FeCl_3 beweisen. Alle Versuche, Substanz LV zum Isoxazolon-(3) XLVI umzusetzen, verliefen jedoch ergebnislos.

4.5 Schließlich versuchte ich, die Frage, ob es sich bei den Reaktionsprodukten aus Phenylcyan- bzw. Phenylcarbmethoxyacetaldehyd und Hydroxylamin sowie Benzolsulhydroxamsäure um Is-

40) „Organikum“, VEB Dtsch. Verlag d. Wissensch., Bln. 1964, S. 361

oxazolone-(3) oder die isomeren Isoxazolone-(5) handelt, durch ein ausführliches Studium ihres optischen Verhaltens zu klären:

- a) Ein Isoxazolone-(3)⁴¹⁾⁴²⁾ besitzt - der Formel nach - das Ringsystem eines ungesättigten γ -Lactams LVII. Solche γ -Lactame zeigen IR-Spektren, die durch Absorptionen bei 1690 und 1630 cm^{-1} charakterisiert sind.⁴³⁾



Bei Isoxazolone-(3)-Derivaten, die am N nicht substituiert sind, registriert man jedoch im Bereich von 1800-1600 cm^{-1} nur eine Bande⁴²⁾ (1630-1660 cm^{-1}), die der Absorption der Ringschwingung zuzuordnen und unabhängig vom Lösungsmittel ist. Diese Angaben werden am Beispiel des 5-Phenyl-isoxazolone-(3)⁴⁶⁾ bestätigt.

-
- 41) Isoxazolone-(3) galten bis vor kurzem als nicht bekannt.⁴⁴⁾ 1961 erkannten Katritzky und Öksne⁴⁵⁾, daß Verbindungen dieses Typs bei der schon lange bekannten Umsetzung von β -Ketoestern mit Hydroxylamin²³⁾ entstehen können.
- 42) L. Bauer und C.N.V. Nambury, J.Org.Chemistry 26, 4917 (1961)
- 43) G. Oster und E.H. Immergut, J.Am.Chem.Soc., 76, 1393 (1954)
- 44) R.A. Barnes in R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds Vol. V, Seite 474, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1957
- 45) A.R. Katritzky und S. Öksne, Proc.chem.Soc. (London) 1961, 387
- 46) Für das Überlassen dieser Verbindung danke ich Herrn Prof.Dr. H.D. Stachel, Institut für Pharmaz.Chemie, München.

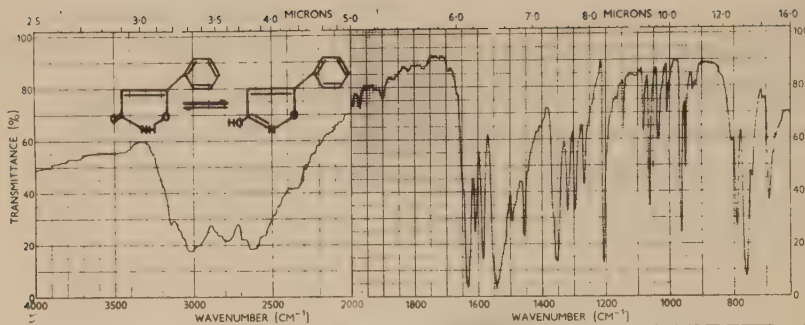


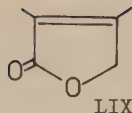
Abb. 7 IR-Spektrum von 5-Phenyl-isoxazolone-(3) (in KBr)

Das Fehlen der Lactambande im IR-Spektrum und das Reaktionsverhalten - Farbreaktion mit Fe(III)-chlorid, O-Alkyl-Derivate mit Diazoalkanen, Benzoyloxy-Verbindungen mit Benzoylchlorid - lassen schließen, daß Isoxazolone-(3) in der Enolform⁴⁷⁾ LVIII vorliegen:

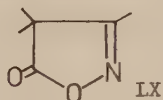


- b) Formuliert man ein Isoxazolone-(5), so müssen im IR-Spektrum die Absorptionen ungesättigter γ -Lactone LIX in Erscheinung treten:

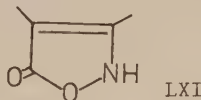
47) P. Bravo, G. Gaudiano, A. Quillico und H. Ricca, Gazz. chim.ital. 91, 47 (1961)



Solche Verbindungen sind durch Banden bei etwa 1770 cm^{-1} (Lacton)⁴⁸⁾ und $1630\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$ (C=C Valenzschwingung)⁴⁹⁾ charakterisiert. Bemerkenswert ist, daß man bei den meisten fünf- und sechs-gliedrigen Ringlactonen mit einer zur Carbonylgruppe konjugierten C=C-Doppelbindung eine Aufspaltung der Lactonbande beobachtet.⁵⁰⁾⁴⁹⁾ All diese Erscheinungen haben auch bei den Isoxazolonen-(5) - ebenfalls ungesättigte Lactone - in gewisser Weise ihre Gültigkeit. Man muß hier allerdings noch in Betracht ziehen, daß prinzipiell zwei tautomere Formen zu unterscheiden sind: LX und LXI



4H- oder CH-Form



NH- oder 2H-Form

BOULTON und KATRITZKY⁵¹⁾ konnten nach ausführlichen Untersuchungen zeigen, daß diese tautomeren Verbindungen durch ganz charakteristische IR-Absorptionen gekennzeichnet sind:

48) J.F. Grove und H.A. Willis, J.Chem.Soc., 877 (1951)

J.A. Berson, J.Am.Chem.Soc., 76, 4975 (1954)

49) R.N. Jones und B.S. Gallagher, J.Am.Chem.Soc. 81, 5242 (1959)

50) C.L. Ansell, B.S. Gallagher, T. Ito, R.J.D. Smith und R.N. Jones, "The Infrared Spectra of Lactons", National Research Council, Ottawa, Canada, 1960

51) A.J. Boulton und A.R. Katritzky, Tetrahedron 12, 41 (1961)
A.R. Katritzky und S. Oksne, Tetrahedron 18, 777-790 (1962)

So zeigen 4-H oder CH-Isoxazolone-(5) LX - unabhängig vom Lösungsmittel - eine Bande bei $1793-1808\text{ cm}^{-1}$ (Lacton). Die C=N-Valenzschwingung registriert man bei 1620 cm^{-1} ; bei Konjugation einer Phenylgruppe bei $1566-1555\text{ cm}^{-1}$. Diese Angaben findet man am Beispiel des 3-Phenyl-isoxazolone-(5)⁴⁶⁾ bestätigt:

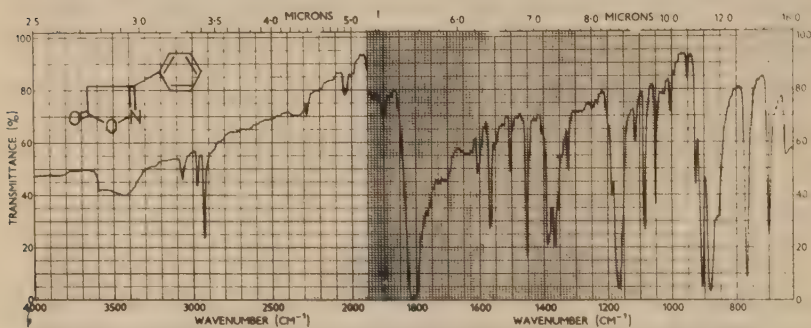


Abb. 8 IR-Spektrum von 3-Phenyl-isoxazolone-(5) (in KBr)

Die IR-Absorptionsbanden der 2-H oder NH-Isoxazolone-(5) LXI sind - abhängig von der Polarität des Lösungsmittels - ebenfalls charakteristisch:

In KBr registriert man Banden bei 1680 cm^{-1} (Lacton) und etwa $1615-1605\text{ cm}^{-1}$ (C=C-Valenzschwingung); in Chloroform dagegen bei 1740 cm^{-1} und $1645-1610\text{ cm}^{-1}$. Wie bei den γ -Lactonen beobachtet man auch hier häufig eine Aufspaltung der Hauptbande.⁵²⁾

Formuliert man das Reaktionsprodukt aus Phenylcarbmethoxyacetaldehyd und Phenylhydroxylamin als Isoxazolone-(5) XLV, so werden diese Angaben bestätigt (Abb. 9 und 10):

52) Der Grund dieser Aufspaltung ist nicht bekannt: A.R. Katritzky, "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry" Vol. II, Academic Press, New York, London 1963; und zwar Seite 222.

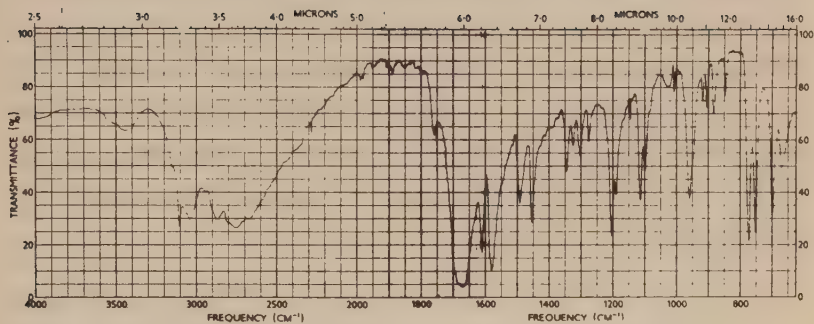


Abb. 9 IR-Spektrum von XLV (in KBr)

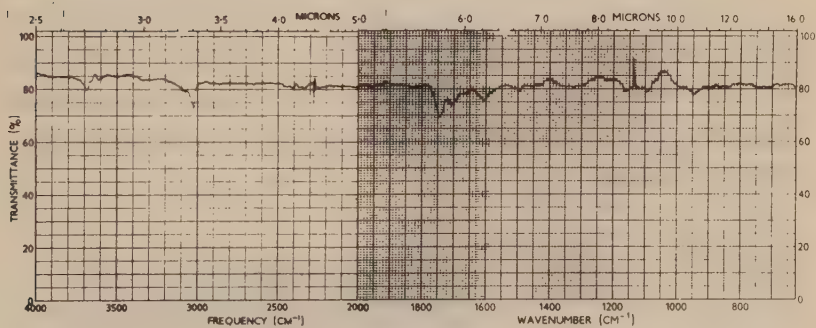


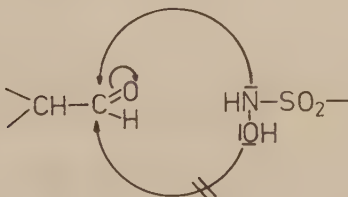
Abb. 10 IR-Spektrum von XLV (in Chloroform)

Substanz XLV ist in geeigneten Lösungsmitteln nur sehr schwer löslich, so daß die Aufnahme eines guten Spektrums unmöglich war (Abb. 10). Man kann jedoch noch deutlich erkennen, daß in Chloroform die Lactonbande von 1680 cm^{-1} nach 1745 cm^{-1} verschoben wurde.

Bei 3500 cm^{-1} (asymmetrische Valenzschwingung) und 3360 cm^{-1} (symmetrische Valenzschwingung) registriert man die für primäre Amine typischen Banden. Die dazwischen liegende kleinere Bande (3400 cm^{-1}) dürfte von Wasserstoffbrückenbindungen herkommen. Im Bereich von $2500\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$ beobachtet man die OH-Valenzschwingungen und bei 1680 cm^{-1} (Konjugationseinfluß) die C=O-Valenzschwingung der Carboxylgruppe. Die Bande bei 1620 cm^{-1} hat ihren Ursprung in der C=C-Valenzschwingung.²⁷⁾

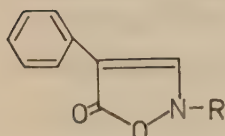
Nach dieser Betrachtung des optischen und chemischen Verhaltens der Isoxazolone kann man behaupten, daß die Reaktionsprodukte aus Phenylcyan- bzw. Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd mit Hydroxylamin sowie Benzolsulphydroxamsäure nicht als Isoxazolone-(3) (XLVI, XLI) vorliegen, sondern die Struktur der Isoxazolone-(5) (XLV, XLII) besitzen. Als Zwischenstufe des Reaktionsproduktes ist somit nicht eine α,β -ungesättigte-O-substituierte Hydroxamsäure (XL, XLIV), sondern die N-substituierte Verbindung (XXXIX, XLIII) zu formulieren:

Daraus kann man schließen, daß auch aus Diphenylacetaldehyd und Benzolsulphydroxamsäure unter gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls das N-Hydroxy-enamid XXVI entsteht; d.h., daß der Aldehyd bei der Hydroxamsäure am Stickstoff und nicht am Sauerstoff angreift.

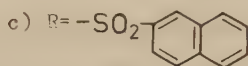
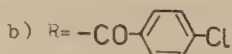
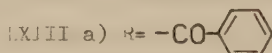


5. Reaktionen von 4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV mit Säurechloriden

Substanz XLV ließ sich mit verschiedenen Säurechloriden
glatt zu N-Acylderivaten umsetzen: LXIIIa-d



LXIII a-d



Die optischen Eigenschaften aller in dieser Arbeit vorkom-
menden Isoxazolone-(5) wurden in Tab. 1 (charakteristische
Banden der IR-Spektren) und Abb. 12 (UV-Kurven) festgehalten:

	R	cm ⁻¹ Lacton- Bande	cm ⁻¹ CO-Bande (Amid)	cm ⁻¹ C=C-Valenz- schwingung
XVII	$-\text{C}_6\text{H}_5$	1730	-	1610
XLII	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	1760	-	1610
LXXVIII	$-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	1765	1730	1620
LXIIIa	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	1785	1680	1620
LXIIIb	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	1770	1690	1615
LXIIIc	$-\text{SO}_2-\text{C}_{10}\text{H}_7$	1765	-	1620
LXIIId	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	1760	1705	1610

Tab. 1 Charakteristische IR-Banden von XVII, XLII,
LXXVIII und LXIIIa-d

Im UV zeigen die substituierten Isoxazolone-(5) Absorptionsmaxima bei etwa 230 nm und 330 nm. Vertauscht man den Sauerstoff der Carbonylgruppe gegen Schwefel XLII, so findet wie üblich eine bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums statt, hier um etwa 30 nm.

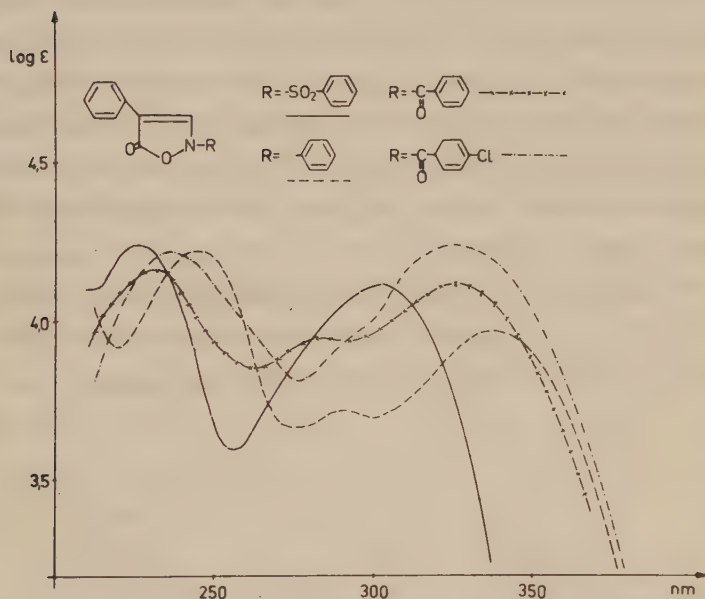


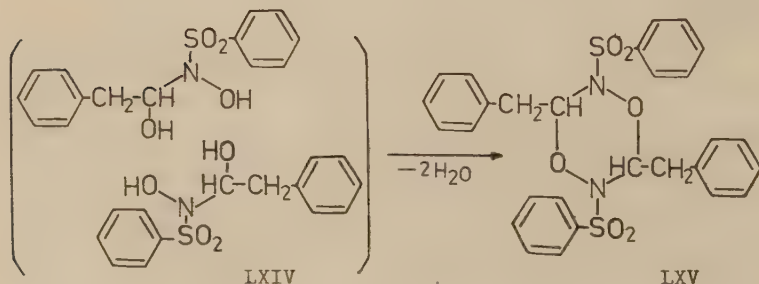
Abb. 12 UV-Spektren von XLII ———; XVII - - - - - ; LXIIIa -x-x-x-x-; LXIIIb -.-.-.-. (in Methanol)

Isoxazolonsulfonamide haben sich als Chemotherapeutika mit sehr interessanter Wirkung erwiesen.⁵³⁾ Einige meiner Verbindungen werden klinisch geprüft.

53) M. Rentsch, Dtsch.med.Wschr. 87, 491 (1962)

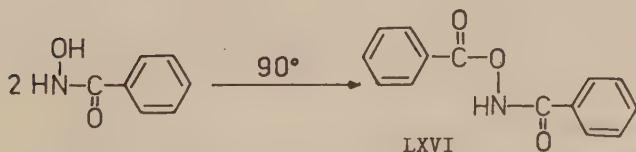
6. Reaktionen der Benzolsulphydroxamsäure mit Phenylacetaldehyd

Unerwartet verlief die Umsetzung von Benzolsulphydroxamsäure mit Phenylacetaldehyd (Schleppmittelmethode). Während ich aus Diphenyl-, Phenylcyan- sowie Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd und Benzolsulphydroxamsäure immer zu Verbindungen mit Enamidstruktur gelangte, ließ sich aus dem Rohprodukt der Umsetzung von Phenylacetaldehyd mit Benzolsulphydroxamsäure eine Substanz isolieren, deren IR- und UV-Spektren nicht auf das Vorhandensein einer C=C-Doppelbindung schließen ließen. Das Molekulargewicht und die Elementaranalysen deuteten darauf hin, daß zwei Äquivalente Aldehyd und zwei Äquivalente Benzolsulphydroxamsäure unter Austritt von zwei Äquivalenten Wasser miteinander reagiert haben. Ich möchte daher die Verbindung analog der Umsetzung von N-Phenylhydroxylamin mit Hydratropaaldehyd XXIII auch - Kondensationsprodukt zweier N,O-Halbacetale LXIV - als ein Dioxadiazinderivat LXV formulieren.



Reaktionen von Arylacetaldehyden mit Benzhydroxamsäure

Benzhydroxamsäure ließ sich nach der Schleppmittelmethode nicht umsetzen, da sie weder in aromatischen Kohlenwasserstoffen, noch in halogenierten Paraffinen löslich ist. Ich versuchte daher zunächst, die Benzhydroxamsäure durch Erwärmen auf dem Wasserbad mit einer äquivalenten Menge Aldehyd ohne Lösungsmittel zur Reaktion zu bringen. Dabei stellte ich fest, daß sowohl aus Phenyl-, Phenylcarbmethoxy- sowie Phenylmethyl-Acetaldehyd (= Hydratropaaldehyd) und jeweils einer äquimolaren Menge Benzhydroxamsäure das gleiche Reaktionsprodukt in guter Ausbeute entstand. Die Elementaranalysen und die Molekulargewichtsbestimmung der isolierten Verbindungen passen auf die Formulierung eines Dibenzoylhydroxylamins. Bei einer Literaturdurchsicht fand ich, daß M. MATHIS⁵⁴⁾ diese Substanz mit Hilfe zahlreicher IR-Spektrenvergleiche als O-Benzoyl-benzhydroxamsäure bzw. als ein N,O-Dibenzoyl-Hydroxylamin LXVI identifiziert hatte. Die von MATHIS angegebenen Absorptionsmaxima stimmen mit den Banden des IR-Spektrums der von mir dargestellten Substanz überein.



54) M.F. Mathis, Compt.Rend. 232, 505-507 (1951)

7.2 Völlig anders verlief die Reaktion bei der Umsetzung von Diphenylacetaldehyd und Benzhydroxamsäure ohne Lösungsmittel. Ich erhitzte auch hier die Reaktionspartner zwei Stunden am Wasserbad, isolierte jedoch nicht O-Benzoylbenzhydroxamsäure LXVI, sondern in guter Ausbeute eine farblose Substanz mit einem Schmelzpunkt von 146° . Auf Grund der Elementaranalysen und der Molekulargewichtsbestimmung ergab sich, daß zwei Äquivalente Aldehyd und ein Äquivalent Hydroxamsäure unter Austritt von einem Äquivalent Wasser miteinander reagieren mußten. Das UV-Maximum war kurzwelliger als 215 nm; mit der Ausbildung einer Doppelbindung im Molekül war somit nicht zu rechnen. Das IR-Spektrum zeigt keine NH- bzw. N-OH-Banden. Deutlich erscheinen im kurzwelligen Bereich verschiedene CH-Banden. Die bei 1730 cm^{-1} registrierte Absorption ist der Carbonylgruppe der Hydroxamsäure zuzuordnen.

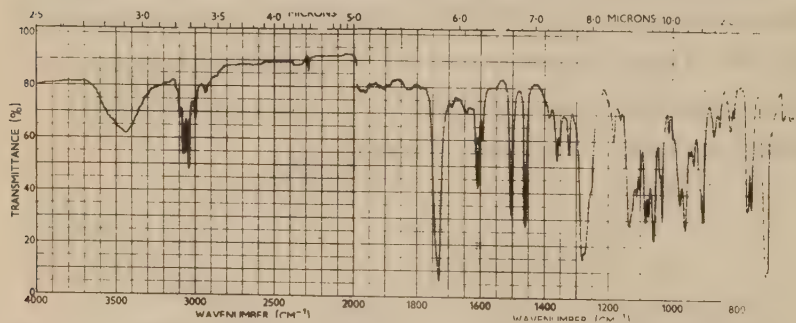
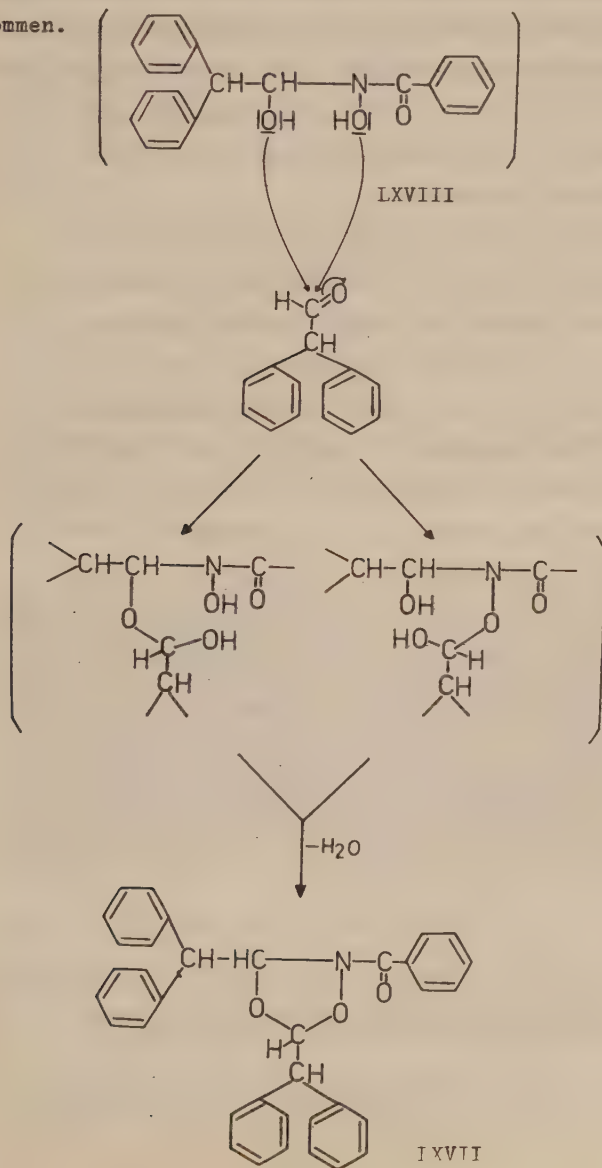


Abb. 13 IR-Spektrum von LXVII (in KBr)

Auf Grund dieser Ergebnisse formulierte ich ein Dioxazolderivat LXVII und stellte mir den Reaktionsablauf folgendermaßen vor:

Über ein N,O-Halbacetal LXVIII sollte man durch nukleophilen Angriff einer der beiden Hydroxylgruppen am Carbonyl-C-Atom des Aldehyds und anschließende Wasserabspaltung zu LXVII kommen.

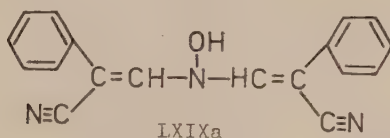


7.3 Ich habe außerdem versucht, die Benzhydroxamsäure mit Aryl-acetaldehyden nach der Essigsäuremethode, einer bereits für Enamide erprobten Reaktionsweise, umzusetzen. Die Reaktionspartner wurden im Molverhältnis in einer genügenden Menge Eisessig gelöst, mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und etwa eine Stunde rückfließend erhitzt. Dann wurde die Essigsäure am Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand aufgearbeitet.

Auf diese Weise setzte ich zunächst Phenylacetaldehyd und Hydratropaaldehyd mit jeweils einem Äquivalent Benzhydroxamsäure um, isolierte jedoch aus beiden Reaktionsgemischen wiederum nur O-Benzoyl-benzhydroxamsäure LXVI. Aus Benzhydroxamsäure selbst entstand unter gleichen Bedingungen - ohne weiteren Reaktionspartner - ebenfalls LXVI. Wie leicht sich die Benzhydroxamsäure selbst benzoyliert, zeigt eine neuere Arbeit der beiden Japaner M. FUJIMOTO und M. SAKAI⁵⁵⁾, die durch Umsetzung von Diketen mit Hydroxylamin bzw. Arylsulfonhydroxamsäuren, 3-Methyl-isoxazolinon-(5) bzw. dessen N-Aryl-sulfonylderivate synthetisiert haben. Ihre Versuche, aus Diketen und Benzhydroxamsäure analoge Verbindungen darzustellen, verliefen negativ, denn aus dem Reaktionsgemisch konnten sie ebenfalls immer nur O-Benzoyl-benzhydroxamsäure isolieren.

55) M. Fujimoto und M. Sakai, Chem.pharmac.Bull. (Tokyo), 13, 248-252 (1965), ref. in C. Nr. 10-1096 (1966)

7.4 Erhitzt man dagegen Phenylcyanacetaldehyd und Benzhydroxamsäure in einem Essigsäure-Schwefelsäuregemisch (Essigsäuremethode), so erhält man eine Substanz, die ich auf Grund ihrer Analysen, Spektren und Molekulargewichtsbestimmung als symmetrisches N-Bis-(β -phenyl- β -cyan-vinyl)-hydroxylamin LXIX^a formulieren möchte:



Das IR-Spektrum zeigt N-OH - (3220 cm^{-1}) und CN-Absorptionen (2210 cm^{-1}); bei 1650 cm^{-1} registriert man die Banden der C=C-Valenzschwingungen.

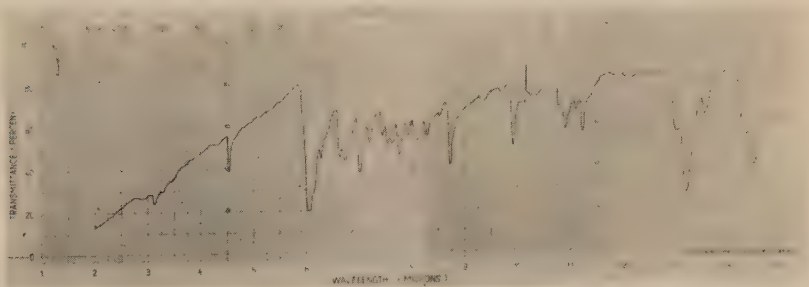


Abb. 14 IR-Spektrum von LXIX (in KBr)

Im NMR-Spektrum⁵⁶⁾ beobachtet man bei 8,3 PPM ein Signal (Hx). Bei 7,9 PPM erscheint ebenfalls nur ein Signal, das zwei völlig

56) Das NMR-Spektrum wurde in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen.

gleichwertigen Protonen zuzuordnen ist (2 Hy). Auch die Peaks des Multipletts liegen fast an gleicher Stelle, so daß die Verbindung als weitgehend symmetrisch betrachtet werden muß (s. Dreiding-Modell).

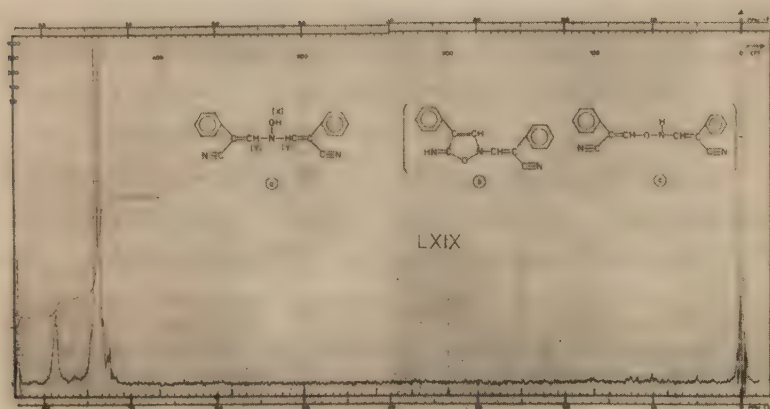


Abb. 15 NMR-Spektrum von LXIXa
(gesättigte Lösung in Deuteriochloroform)

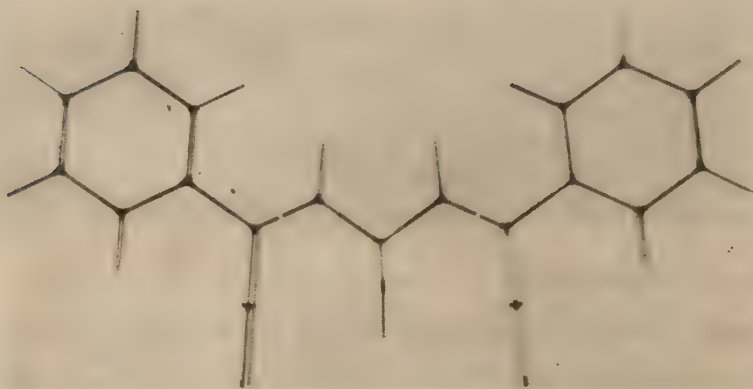


Abb. 16 Projektion des Dreiding-Modells von LXIXa

Das Hauptmaximum des UV-Spektrums der blaß-gelben Verbindung liegt bei 338 nm. Vergleicht man mit dem analogen Bis-(β -phenyl- β -cyan-vinyl)-amin (UV-Maximum: 360 nm) - aus Phenylcyanacetaldehyd mit Formamid in Benzol (Schleppmittelmethode) darstellbar⁵⁷⁾ - so zeigt sich, übereinstimmend mit den Erscheinungen in Abb. 5, eine hypsochrome Verschiebung des Hydroxylaminderivates um etwa 20 nm.

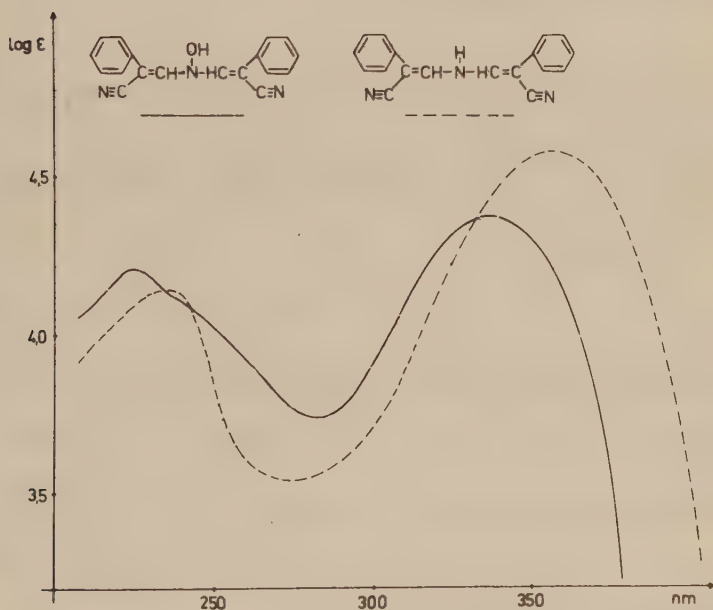
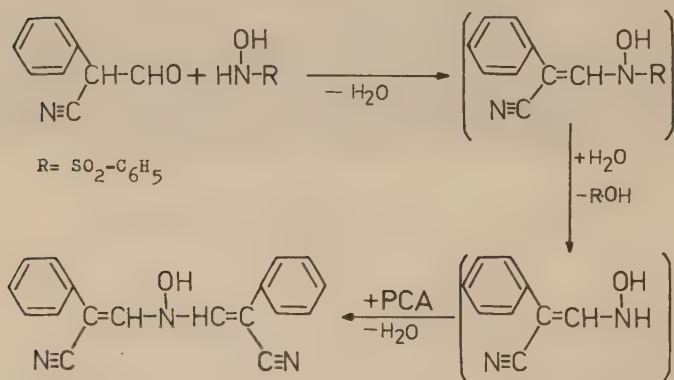


Abb. 17 UV-Spektren von LXIXa _____ und Bis-(β -phenyl- β -cyan-vinyl)-amin - - - - (in Methanol)

57) F. Eiden u. B.S. Nagar, Arch.Pharmaz. 299, 493 (1966)

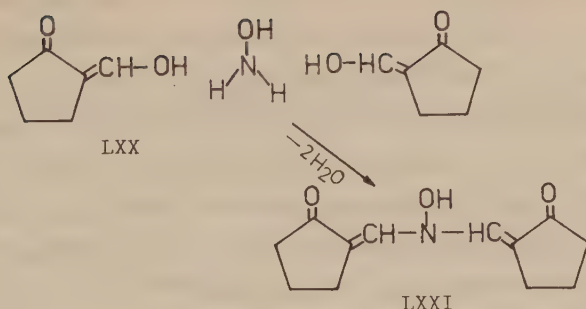
Den Analysen nach könnte man LXIX auch als LXIX b oder LXIX c formulieren. Das optische Verhalten spricht jedoch eindeutig für das symmetrische LXIX a.

N-Bis-(β-phenyl-β-cyan-vinyl)-hydroxylamin LXIX a erhielt ich ebenfalls in guter Ausbeute beim Erhitzen von Phenylcyanacetaldehyd (= PCA) und Benzsulphydroxamsäure im Mol-verhältnis 2 : 1 in Benzol oder Toluol mit einer katalytischen Menge Säure am Wasserabscheider. Die Reaktion dürfte jeweils wie folgt abgelaufen sein:



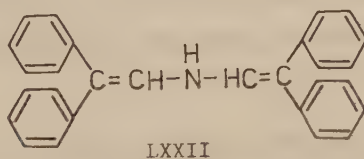
Die Darstellung eines solchen symmetrischen Bis-vinyl-hydroxylamins ist, soweit ich weiß, bisher nur in einem Falle beschrieben worden: Nach Angaben von JOHNSON und SHELBERG⁵⁸⁾ gelingt es, frisch bereitetes 2-Hydroxymethylen-cyclopentanon LXX in Eisessig mit Hydroxylamin zum symmetrischen Bis-vinyl-hydroxylamin LXXI umzusetzen:

58) W.S. Johnson und W.E. Shelberg, J.Am.Soc. 67, 1745 (1945)

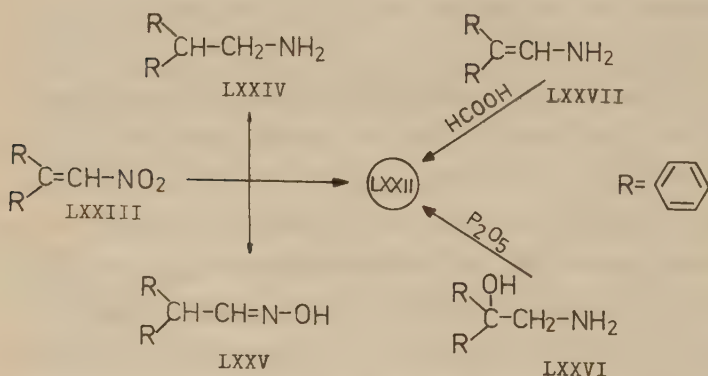


Strukturbeweise führten die amerikanischen Autoren nicht an.

- 7.5 Über die Umsetzung von Benzhydroxamsäure mit Diphenylacetaldehyd ohne Lösungsmittel habe ich bereits berichtet (7.2). Anders verlief die Reaktion, wenn ich die Partner nach der Essigsäuremethode umsetzte. Nach einer Reaktionsdauer von nur 15 Minuten konnte ich nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches und Umkristallisieren aus Äthanol hellgelbe Nadeln isolieren. Durch ihren Schmelzpunkt (142°), die IR- und UV-Spektren, die Elementaranalysen und die Molekulargewichtsbestimmung ließ sich die Verbindung als das Bis-(β,β -diphenyl-vinyl)-amin LXXII identifizieren:



Eine Literaturdurchsicht zeigte, daß sich schon verschiedene Autoren mit der Darstellung und Untersuchung dieses Dienamins befaßt haben: Nach LIPP⁵⁹⁾ entsteht bei der Reduktion von Diphenylnitroäthen LXXIII das Bis-vinyl-amin LXXII neben Diphenylaminoäthen LXXIV und Diphenyl-acetaldoxim LXXV. KRABBE fand, daß LXXII auch aus dem Aminocarbonol LXXVI durch Einwirkung von Phosphorpentoxid⁶⁰⁾ oder durch Zusatz von Ameisensäure zum Enamin LXXVII darstellbar ist^{60a)};



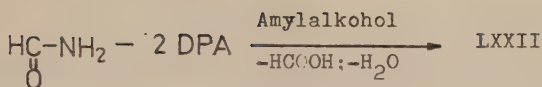
LXXII entsteht auch, wenn man äquimolare Mengen Formamid und Diphenylacetaldehyd am Wasserabscheider mit Amylalkohol als Schlepptomittel in Anwesenheit eines sauren Katalysators erhitzt⁵⁷⁾;

59) P. Lipp, Liebigs Ann.Chem. 449, 15 (1926)

60) W. Krabbe, H.H. Böhlk und K.H. Schmidt, Ber.dtsch.chem. Ges. 71, 64 (1938)

W. Krabbe, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 1569 (1936)

60a) W. Krabbe und K.H. Schmidt, Ber.dtsch.chem.Ges. 72, 381 (1939)
W. Krabbe, A. Seher u. E. Polzin, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1892 (1941)

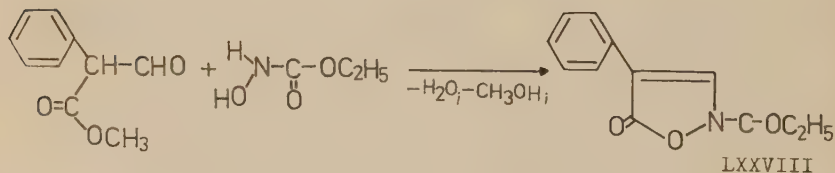


Bemerkenswert ist bei dieser Verbindung LXXII, daß wiederum ein Hydroxylaminderivat zu einem Aminabkömmling reduziert worden ist (vgl. 2.2, 3.3 u. 10). Die Identität von LXXII mit dem nach der Literatur dargestellten Produkt ließ sich durch den gleichen Schmelzpunkt - keine Depression des Mischschmelzpunktes - den gleichartigen Verlauf der UV-Kurven und identische IR-Spektren eindeutig beweisen.

8. Umsetzung von Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd mit N-Hydroxy-urethan

N-Hydroxy-urethan, das bereits von HANTZSCH⁶¹⁾ aus Chlorameisensäureäthylester und Hydroxylamin dargestellt wurde, reagiert wie eine Hydroxamsäure.⁶²⁾

Ich setzte es mit Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd in Chloroform um. Es entstand in guter Ausbeute eine farblose Verbindung, deren Elementaranalysen und optisches Verhalten auf das Vorliegen eines Isoxazolons schließen ließen. Die Reaktion dürfte analog der beschriebenen Umsetzung von Phenylcarbmethoxyacetaldehyd mit Hydroxylamin bzw. Benzolsulphydroxamsäure abgelaufen sein, so daß die Verbindung als 2-Carbäthoxy-4-phenyl-isoxazon-(5) LXXVIII formuliert werden kann:



Ich habe LXXVIII der besseren Übersicht wegen bereits in Tab. 1 mit aufgeführt.

Das IR-Spektrum unterscheidet (vgl. Tab. 1) sich von den Spektren analoger Isoxazolone durch eine zusätzliche Bande bei $1725-1730\text{ cm}^{-1}$. Diese läßt sich der $-\text{O}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{N}-$ Gruppierung zuordnen, einer Kombination von Ester- und Amidcarbonylschwingung.

61) A. Hantzsch, Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 1254 (1894)

62) G. Zinner, Arch. Pharmaz. 292, 329-336 (1964)

Ähnlich wie bei gesättigten Urethanen⁶³⁾ ist sie auch hier zum Kurzwelligen hin verschoben.

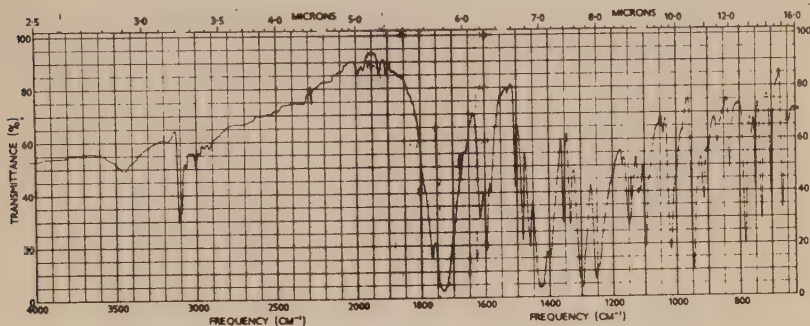


Abb. 18 IR-Spektrum von LXXVIII (KBr)

Im UV läßt sich LXXVIII gut mit ungesättigten Urethanen⁶³⁾ (= En-urethane) vergleichen. Verlauf und Maxima der Kurven unterscheiden sich nur geringfügig.

63) F. Eiden u. B.S. Nagar, Arch.Pharmaz. 297, 488-492 (1964)
Für das Überlassen der beiden UV-Vergleichsspektren dan-
ke ich Herrn Dr. B.S. Nagar, Pharmaz.Institut Berlin.

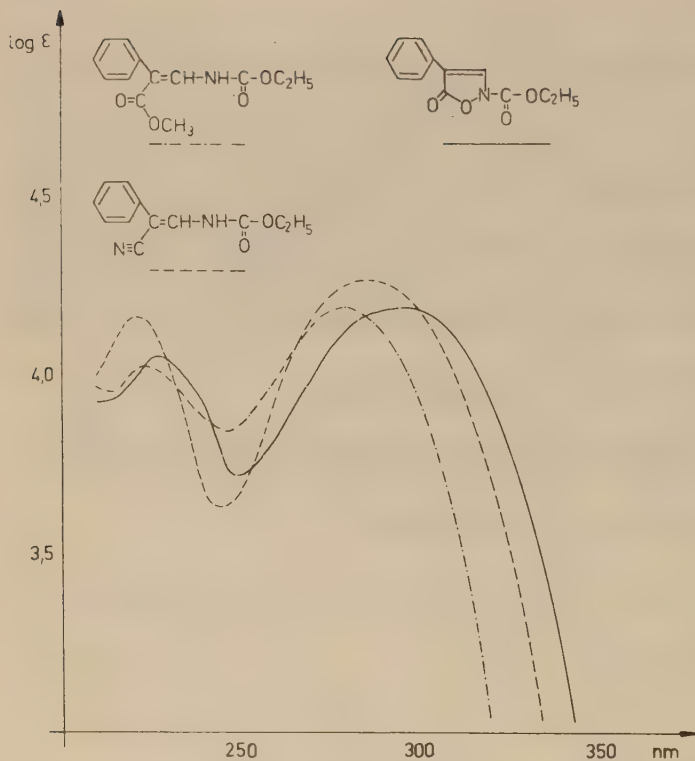
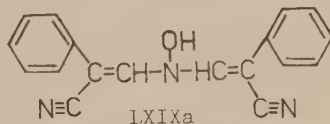


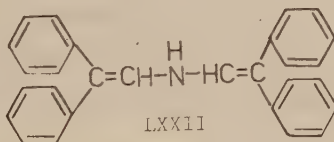
Abb. 19 UV-Spektren von LXXVIII ———; N-(β-Phenyl-β-cyan-vinyl)-carbamidsäureäthylester - - - - ; N-(β-Phenyl-β-carbomethoxy-vinyl)-carbamidsäureäthylester - . - . - (in Methanol)

9. Bisvinylamine

Da ich aus Phenylcyanacetaldehyd und Benzhydroxamsäure bzw. Benzolsulphydroxamsäure ein symmetrisches N-Bisvinyl-Hydroxylamin LXIX a



und aus Diphenylacetaldehyd und Benzhydroxamsäure ein symmetrisches Bisvinylamin LXXII



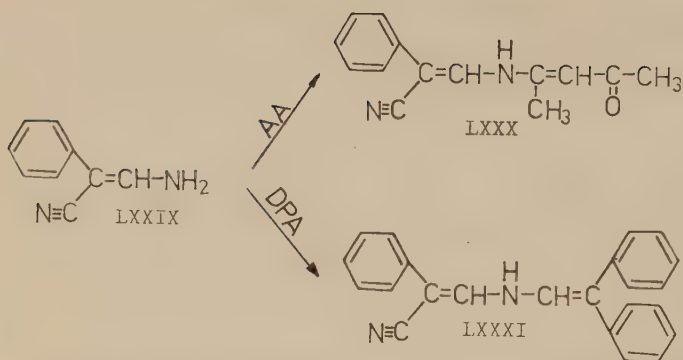
darstellen konnte, lag der Versuch nahe, auch einige unsymmetrische Bisvinylamine zu synthetisieren. Solche Verbindungstypen sind meines Wissens bisher lediglich von SPASOV und IVANOV⁶⁴⁾, sowie von SEHER⁶⁵⁾ beschrieben worden. Ihre Struktur ist nach Untersuchungen von EIDEN und NAGAR⁶⁶⁾ jedoch fraglich.

EIDEN und NAGAR⁶⁶⁾ konnten durch Umsetzung von 1-Phenyl-1-cyan-2-aminoäthen LXXIX mit Diphenylacetaldehyd (DPA) bzw. Acetylaceton (AA) zwei unsymmetrische Bisvinylamine LXXX und LXXXI isolieren und ihre Struktur beweisen:

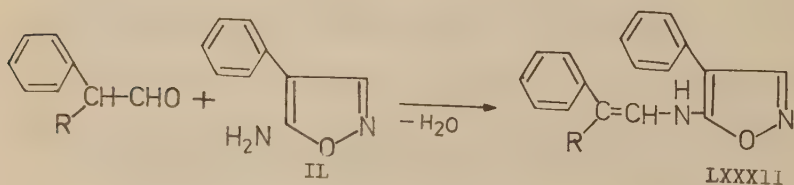
64) A. Spasov u. I.K. Ivanov, Annu.Univ.Sofia, Fac.physico-math. 38(2), 85 (1941, ref. in C.A. 42, 2586a (1948))

65) A. Seher, Arch.Pharmaz. 284, 371 (1951)

66) B.S. Nagar, Dissertation, Marburg 1963



Ich setzte das von mir aus Phenylcyanacetaldehyd und Hydroxylamin dargestellte 5-Amino-4-phenyl-isoxazol IL nach der Schleppmittelmethode in Benzol oder Chloroform mit Phenyl-, Diphenyl-, Phenylcyan- bzw. Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd um. Nach der Reaktionsgleichung



wurden die in Tab. 2 mit ihren physikalischen Eigenschaften und den erhaltenen Ausbeuten aufgeführten asymmetrischen Bisvinylamine dargestellt:

	R	Schmp.	Ausbeute
LXXXIIa	H	220°	73%
LXXXIIb	-C ₆ H ₅	134°	70%
LXXXIIc	-C≡N	157°	63%
LXXXIIId	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-O-CH}_3 \end{array}$	155°	58%

Tab. 2

Der Beweis für die angegebene Formulierung kann spektrophotometrisch erbracht werden:

Die IR-Spektren der dargestellten asymmetrischen Bisvinylamine zeigen NH-Banden bei 3200-3400 cm⁻¹. Als charakteristisch für Enamine⁶⁷⁾ können die bei 1650-1660 cm⁻¹ (C=C-Valenzschwingung) auftretenden Banden angesehen werden. Bei etwa 1635 cm⁻¹, 1490 cm⁻¹ und 1450 cm⁻¹ registriert man die für disubstituierte Isoxazole typischen Banden.³⁵⁾⁶⁸⁾

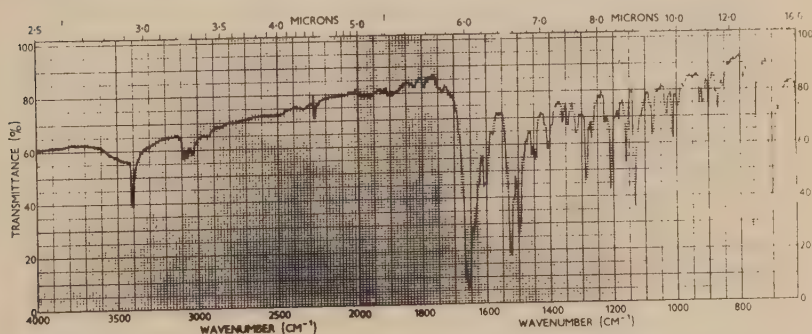


Abb. 20 IR-Spektrum von LXXXIIb (in KBr)

- 67) N.J. Leonard und V.W. Gash, J. Amer. chem. Soc. 76, 2781 (1954);
 G. Opitz und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959)
 68) A.J. Boulton und A.R. Katritzky, Tetrahedron 12, 51 (1961)

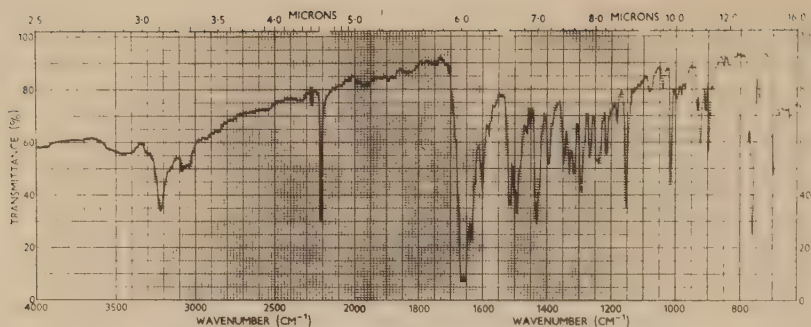


Abb. 21 IR-Spektrum von LXXXIIc (in KBr)

Die UV-Spektren der blaß-gelben Verbindungen zeigen Hauptmaxima bei 329-338 nm. Bei LXXXIIa (R=H) beobachtet man erwartungsgemäß eine kräftige hypsochrome Verschiebung.

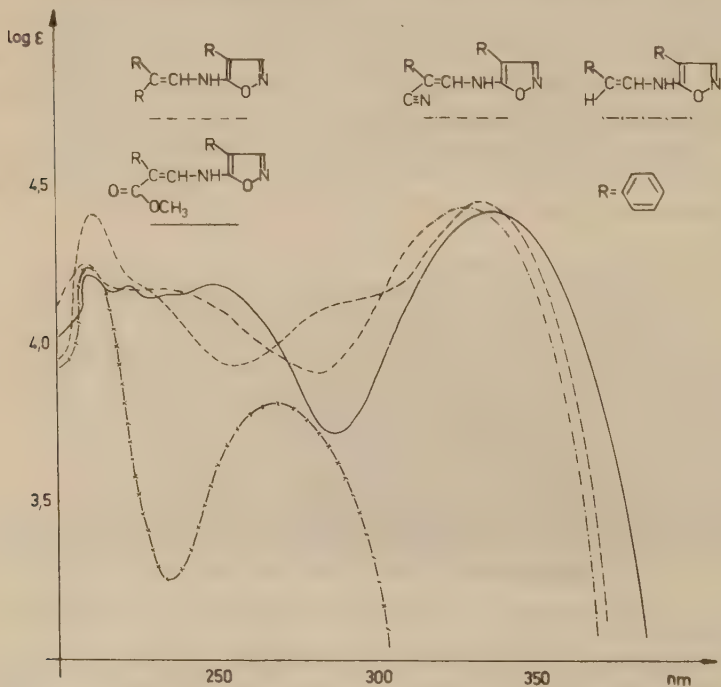
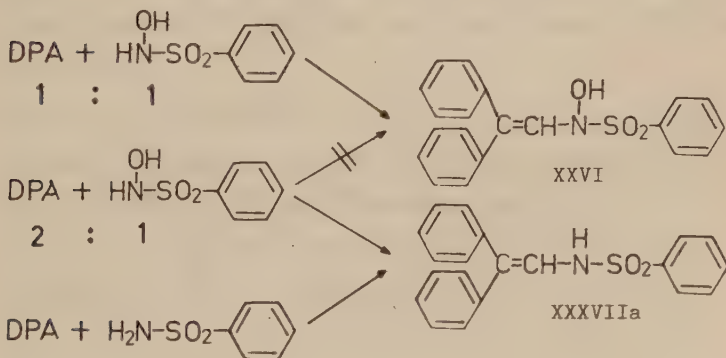


Abb. 22 UV-Spektren von LXXXIIa -x-x-x-; b - - - - -; c -.-.-.- und d - (in Dioxan)

10. Darstellung von Enamiden aus aktivierten Arylacetaldehyden und Hydroxamsäuren

Über die Tatsache, daß aus N-Phenylhydroxylamin oder O-Methylhydroxamsäuren und aktivierten Arylacetaldehyden Enamine bzw. Enamide entstehen können, habe ich bereits berichtet (2.2 und 3.3).

Ebenso interessant erschien mir die Beobachtung, daß bei der Umsetzung von Diphenylacetaldehyd (DPA) und Benzolsulfhydroxamsäure (BSH) im Molverhältnis 2 : 1 nach der Schleppmittelmethode (Benzol, Toluol) nicht das erwartete N-Hydroxyenamid XXVI (Molverhältnis 1 : 1), sondern das entsprechende Enamid XXVIIa entstand. Dieses konnte ich - wie bereits berichtet - aus Diphenylacetaldehyd und Benzolsulfonamid unter gleichen Reaktionsbedingungen leicht darstellen:



Auch hier beobachtete ich also die Umwandlung eines Hydroxylaminderivates zu einem Aminabkömmling, die allein durch Aldehydüberschuß (2 Mol) bedingt schien.

Ich versuchte daher mehrmals, XXVI mit Diphenylacetaldehyd unter gleichen Reaktionsbedingungen nachträglich zum Enamid XXXVIIa zu reduzieren, konnte jedoch in jedem Falle nur die Ausgangssubstanzen wiedergewinnen.

Da man bei der Umwandlung eines Hydroxylaminderivates zu einem Aminabkömmling (Reduktion) durch Aldehydüberschuß das Entstehen eines Oxydationsproduktes des Diphenylacetaldehydes vermuten könnte, versuchte ich mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie, im Reaktionsgemisch Nebenprodukte aufzuspiüren und kam dabei zu den in Abbildung 23 festgehaltenen Ergebnissen:

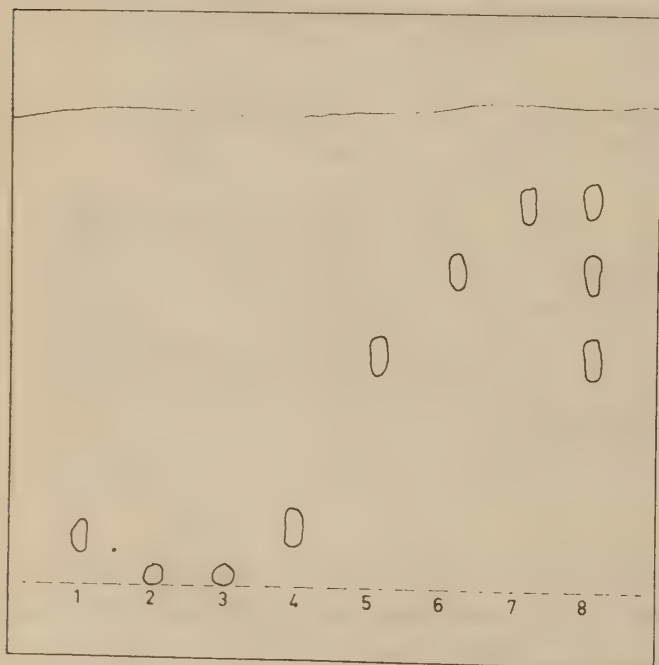


Abb. 23 Dünnschichtchromatogramm der Substanzen: s.Seite 61!

Zu Abb. 23 Dünnschichtchromatogramm der Substanzen:

- | | | |
|--|---|-----|
| 1) Benzolsulfonamid |) | |
| 2) Diphenylelessigsäure |) | |
| 3) Diphenylelessigsäureanhydrid |) | 69) |
| 4) Benzolsulphydroxamsäure |) | |
| 5) N-Hydroxy-enamid XXVI | | |
| 6) Enamid XXXVIIa | | |
| 7) Diphenylacetaldehyd | | |
| 8) Reaktionsgemisch von Diphenyl-
acetaldehyd und Benzolsulphy-
droxamsäure im Molverhältnis 2 : 1 | | |

Das in Abb. 23 wiedergegebene DC zeigt, daß sich die Benzolsulphydroxamsäure völlig umgesetzt hat. Außerdem ist zu erkennen, daß sich bei dieser Reaktion neben dem Enamid auch Spuren N-Hydroxy-enamid bilden. Deutlich ist außerdem zu sehen, daß als eventuelle Oxydationsprodukte des Diphenylacetaldehyds nicht Diphenylelessigsäure oder Diphenylelessigsäureanhydrid entstanden sind. Auch eine Umwandlung der Benzolsulphydroxamsäure zum Benzolsulfonamid ist sowohl auf Grund der chromatographischen Untersuchungen als auch durch einen Blindversuch unter gleichen Reaktionsbedingungen auszuschließen.

Schließlich untersuchte ich auch das Reaktionsgemisch der Umsetzung äquimolarer Mengen Diphenylacetaldehyd und Benzolsulphydroxamsäure dünnschichtchromatographisch (Abb. 24) und stellte fest, daß neben N-Hydroxy-enamid XXVI auch Spuren Enamid XXXVIIa zu sehen waren:

69) Benzolsulfonamid, Diphenylelessigsäure, Diphenylelessigsäureanhydrid und Benzolsulphydroxamsäure ließen sich durch nachträgliche Aktivierung der Platte (5 Min. bei 100°C) in einem Fließmittelgemisch (45 Teile Isopropanol, 45 Teile Chloroform und 10 Teile Ammoniak 25%) deutlich trennen.

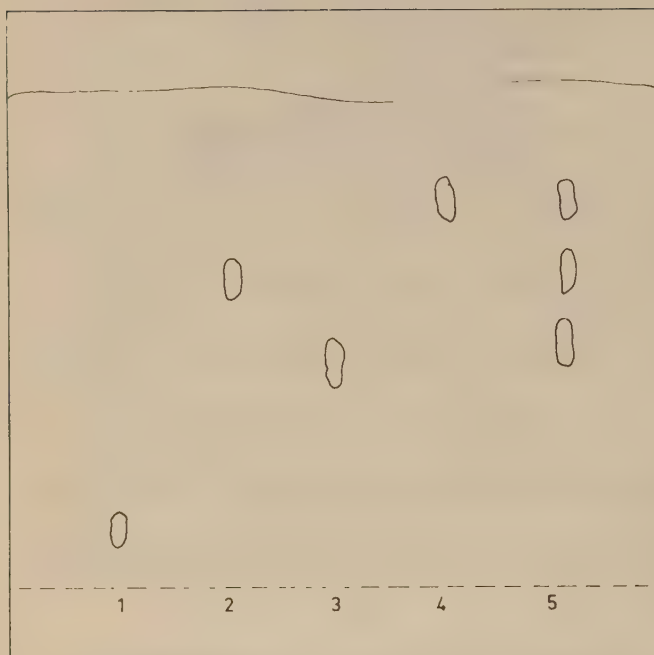
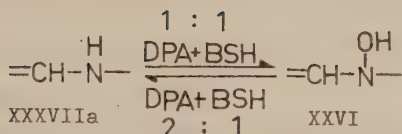


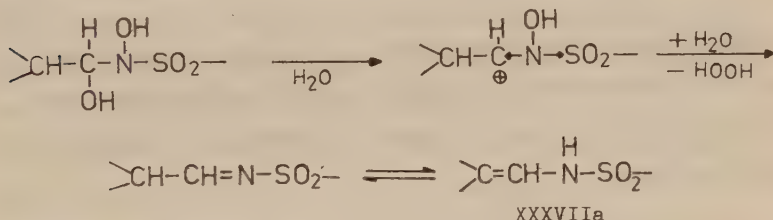
Abb. 24 Dünnschichtchromatogramm der Substanzen:

- 1) Benzolsulphydroxamsäure
- 2) Enamid XXXVIIa
- 3) N-Hydroxy-enamid XXVI
- 4) Diphenylacetaldehyd
- 5) Reaktionsgemisch von Diphenylacetaldehyd und Benzolsulphydroxamsäure im Molverhältnis 1 : 1

Die beiden Dünnschichtchromatogramme zeigen, daß bei der Umsetzung von DPA und BSH grundsätzlich zwei Substanzen (Amin- und Hydroxylaminderivat) entstehen. Allein die Aldehydkonzentration scheint das jeweilige Hauptprodukt zu bestimmen:



Da Diphenylacetaldehyd als direktes Reduktionsmittel auszu-
 schließen ist, läßt sich der Ablauf dieser Reaktion viel-
 leicht folgendermaßen diskutieren:



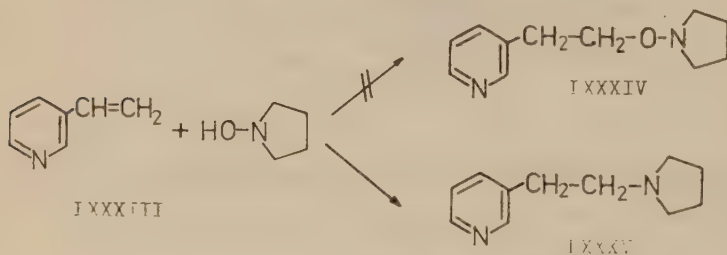
Auf Grund der stark elektronenanziehenden Nachbargruppen
 des Stickstoffatoms ist die hydrolytische Abspaltung von
 Wasserstoffperoxid denkbar.⁷⁰⁾ Ein Nachweis von H_2O_2 konn-
 te allerdings unter diesen Reaktionsbedingungen nicht er-
 bracht werden - auch nicht bei Blindversuchen gleicher Art.

Im Zusammenhang mit der Diskussion des Reaktionsablaufes
 ist eine Arbeit von PAQUETTE⁷¹⁾ bemerkenswert, der bei Um-
 setzungen von Vinylpyridin LXXXIII mit N,N-disubstituierten
 Hydroxylaminen ein ähnliches Redoxverhalten des Hydroxyl-
 amins fand. Als Reaktionsprodukte isolierte er nämlich nicht

70) Hydroxylamin kann sich wie Wasserstoffperoxid verhalten.
 Vgl. L. Horner und H. Steppan, Lieb. Ann. Chem., 606, 24
 (1957) sowie G. Zinner, Chem. Ber., 91, 302 (1958)

71) L.A. Paquette, J. Org. Chem. 27, 2870 (1962)

die erwarteten N,N,O-substituierten Hydroylamine LXXXIV,
sondern ebenfalls Aminabkömmlinge LXXXV:



PAQUETTE erklärt diese Erscheinung - „abnorme Michaeladdi-
tion“ - mit dem Reaktionsverhalten des Hydroxylamins selbst -
als freie Base unterliegt es nämlich oberhalb 15° schnell
Redox-Reaktionen.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Reaktionen von aktivierten Arylacetaldehyden mit N-Aryl- und N-Acyl-hydroxylaminen (= Hydroxamsäuren) berichtet.

Als Modellreaktionen dienten die Umsetzungen von substituierten Acetaldehyden mit sekundären Aminen zu Enaminen und mit Säureamiden zu N-Acyl-enaminen (= Enamide). Dadurch angeregt, stellte ich aus substituierten Acetaldehyden mit Hydroxamsäuren N-Hydroxy-enamide dar. Sie lassen sich - wie ich zeigte - auch als Zwischenprodukte bei der Synthese N-substituierter Isoxazolone formulieren. Die (5)-on-Struktur dieser Verbindungen konnte ich mit Hilfe von IR-Spektren und durch hydrierende Spaltung beweisen.

Hydroxamsäuren ließen sich mit substituierten Acetaldehyden auch zu Bis_vinyl-aminen sowie zu N-Hydroxy-dienaminen umsetzen. Der symmetrische Bau dieser Verbindungen drückt sich im NMR-Spektrum aus. Die Darstellung einer Reihe von unsymmetrischen Bis-vinyl-aminen ergänzte die beschriebenen Umsetzungen.

Unter gleichen Bedingungen entstanden aus N-Phenylhydroxylamin, Hydroxamsäuren bzw. O-Methyl-hydroxamsäuren und Arylacetaldehyden Enamine, Enamide bzw. α, β -ungesättigte Sulfoamide. Bemerkenswert ist hierbei die Umwandlung von Hydroxylaminderivaten in Aminabkömmlinge.

Ebenso unerwartet war, daß ich bei der Reaktion von Arylacetaldehyden mit einigen substituierten Hydroxylaminderivaten Dioxazol- und Dioxadiazin-Abkömmlinge isolieren konnte.

P r a k t i s c h e r T e i l

<u>Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils</u>	<u>Seite</u>
Allgemeine Angaben	69
Dünnschichtchromatographie.....	69
Arbeitsvorschrift für Umsetzungen nach der Essig- saure- und Schleppmittelmethode	69
Diphenylacetaldehyd	70
Hydrobenzoin	70
N-Phenyl-hydroxylamin	71
O-Methyl-benzolsulphydroxamsäure	72
2,4-Diphenyl-isoxazolon-(5) XVII	73
1-Phenyl-1-cyan-anilino-äthen XX	74
2,5-Bis-phenyl-3,6-bis-(α -phenyl)-äthyl-tetra- hydro-1,4,2,5-dioxadiazin XXIII	75
Umsetzungsprodukt aus N-Phenyl-hydroxylamin und - - - - p-Nitro-benzaldehyd XXIXa - - - - p-Dimethylamino-benzaldehyd XXIXb	76
N-(β , β -Diphenyl-vinyl)-benzolsulphydroxamsäure XXVI	77
N-(β , β -Diphenyl-vinyl)-benzolsulfonamid XXXVIIa...	77
N-Methyl-(β , β -diphenyl-vinyl)-benzolsulfonamid XXX	78
N-(β , β -Diphenyl-vinyl)-benzamid XXXVIIb	79
N-(β -Phenyl- β -cyan-vinyl)-benzamid XXXVIIId	79
N-(β -Phenyl- β -cyan-vinyl)-benzolsulfonamid XXXVIIc	80
2-Phenyl-sulfon-4-phenyl-isoxazolon-(5) XLII.....	80
4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV	81
4-Phenyl-5-amino-isoxazol II	83
α , α -Phenyl-cyan-acetamid LI	83
2-(Phenyl-carbmethoxy)-methyl-1,3-dioxolan LIV....	84
α -Phenyl- α -dioxolanyl-(2')-acethydroxamsäure LV	85

N-(β-Phenyl-β-carboxy-vinyl)-amin LXII	86
2-Benzoyl-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXIIIa	87
2-(p-Chlor)-benzoyl-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXIIIb	88
2-Naphthyl-sulfon-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXIIIc	88
2-(p-Acetyl-amino)-phenyl-sulfon-4-phenyl-isoxa- zolon-(5) LXIIId	89
2-Carbäthoxy-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXXVIII....	90
2,5-Bis-benzolsulfonyl-3,6-bis-benzyl-tetrahy- dro-1,4,2,5-dioxadiazin LXV	91
O-Benzoyl-benzhydroxamsäure LXVI	91
2,5-Bis-diphenyl-methyl-4-benzoyl-dihydro-1,3,4- dioxazol LXVII	93
N-Bis-(β-phenyl-β-cyan-vinyl)-hydroxylamin LXIXa	93
N-Bis-(diphenyl-vinyl)-amin LXXII.....	94
Umsetzungsprodukt aus 4-Phenyl-5-amino-isoxazol II und	
- - - - Phenylacetaldehyd LXXXIIa	95
- - - - Diphenylacetaldehyd LXXXIIb	95
- - - - Phenylcyanacetaldehyd LXXXIIc	95
- - - - Phenylcarbmethoxyacetaldehyd LXXXIIId..	95

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden mit Opfer-Schaum- und Lindströmgeräten bestimmt. Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit einem Zeiss-Photometer M4QII in den angegebenen Lösungsmitteln.

Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Spektralphotometern 221 und 237 gemessen, Molekulargewichte mit einem Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A bestimmt. NMR-Spektren⁷²⁾ wurden mit dem Varian-S-60-Gerät aufgenommen.

Dünnschichtchromatographie

Auf Kieselgel GF - DC - Platten (Merck, Darmstadt) wurden 5-50 μ der angegebenen Substanzen chromatographiert (aethanolische Lösung). Als Fließmittel diente Benzol-Aceton ($9^{1/2} : 1^{1/2}$ v/v).

Arbeitsvorschrift für Umsetzungen nach der

a) Essigsäuremethode:

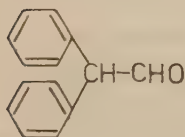
Die Reaktionspartner (0,02 Mol) wurden in einer genügenden Menge Eisessig gelöst (bei Anwendung von 0,02 Mol des Aldehyds 80-100 ml Eisessig), mit fünf Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und etwa 30 Min. rückfließend erhitzt. Die Essigsäure wurde dann im Vakuum-Rundlaufverdampfer abdestilliert, der Rückstand aufgearbeitet und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

72) Herrn Dr. Neudert und Herrn Dr. Schulz, Schering AG, Berlin, danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren.

b) Schleppmittelmethode:

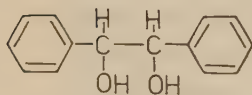
Je 0,03 Mol der Reaktionspartner wurden mit 80-100 ml des angegebenen Schleppmittels und 20-30 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Dann wurde am Wasserabscheider destilliert, bis die Wasserabscheidung vollständig war. Das Schleppmittel wurde darauf im Vakuum-Rundlaufverdampfer entfernt, der Rückstand aufgearbeitet und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Diphenylacetaldehyd



Diphenylacetaldehyd wurde nach einer von DANILOW und VENUS-DANILOVA⁷³⁾ beschriebenen, von NAGAR⁶⁶⁾ veränderten Methode dargestellt.

Hydrobenzoin

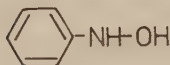


73) S. Danilow und E. Venus-Danilova, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 1041 (1926)

Die Darstellung erfolgte nach einer von DANILOW⁷⁴⁾ beschriebenen, von mir modifizierten Methode:

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Thermometer und Tropftrichter wurden 190 g Benzaldehyd, 225 ml Aethanol und 90 g Zink (geraspelt) gegeben. Unter kräftigem Rühren wurde nun innerhalb einer Stunde ein Gemisch von 270 g konz. Salzsäure und 150 ml Aethanol eingetragen. Dabei stieg die Temperatur nach wenigen Minuten an und wurde durch Wasserkühlung bei 40-45° gehalten. Nachdem das Aethanol-Salzsäuregemisch zugetropft war, wurde das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde gerührt. Eine eventuell auftretende weiße Ausflockung wurde nicht beachtet. Das Reaktionsgemisch wurde nun in 1,5 l Wasser gegossen. Hyurobenzoin fiel als weiße, feste Masse aus, wurde scharf abgesaugt, mit Ligroin nachgewaschen, auf einen Tonteller gepreßt und im Exikkator getrocknet. Dann wurde aus einem Ligroin-Benzol-Gemisch und schließlich noch einmal aus viel Wasser umkristallisiert. Farblose, feine Schuppen vom Schmelzpunkt 137°. Ausbeute 65% d.Th.

N-Phenyl-hydroxylamin

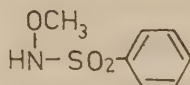


Diese Substanz wurde nach einer von UTZINGER⁷⁵⁾ beschrieben, von mir veränderten Methode dargestellt:

74) S. Danilow, Ber.dtsch.chem.Ges. 60, 2393 (1927)
75) G.E. Utzinger, Liebigs Ann.Chem. 556, 50 (1944)

In einem 1 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und sehr wirksamen Rückflußkühler wurden 100 ml Nitrobenzol, 140 g Zinkstaub, 200 ml Aethanol und 200 ml Wasser heftig gerührt. Dann wurden vorsichtig einige Milliliter einer 20%igen Ammoniumchloridlösung zugetropft, bis das Reaktionsgemisch plötzlich mit stürmischem Sieden reagierte. Nachdem dies nachgelassen hatte, wurde schnell auf einer Glasfilternutsche vom basischen Zinksalz abfiltriert. Aus dem Filtrat fiel in einer Kältemischung N-Phenyl-hydroxylamin aus. Es wurde scharf abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und aus wenig Benzol unter Zugabe von Petroläther umkristallisiert. Glänzende, verfilzte weiche Nadeln vom Schmelzpunkt 81° . Ausbeute: 80% d.Th.

O-Methyl-benzolsulphhydroxamsäure



8,4 g (0,1 Mol) O-Methyl-hydroxylamin⁷⁶⁾, 19,5 g (0,11 Mol) Benzolsulfochlorid und 50 ml wasserfreies Pyridin wurden 20 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt und dann mit 100 ml absolutem Aether verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Kältemischung gekühlt und das abgeschiedene Pyridinhydrochlorid abfiltriert und mit Methylenchlorid und Aether nachgewaschen. Aus dem Filtrat wurden im Vakuum-Rundlaufverdampfer die Lö-

76) Dargestellt aus N-Methoxy-urethan durch Spaltung mit konz. Salzsäure nach Jones. L.W. Jones, Amer.chem.J. 20, 40 (1898). Diese Methode erwies sich als präparativ einfacher und lieferte bessere Ausbeuten als die alkalische Hydrolyse von Major u. Fleck; R.T. Major u. E.E. Fleck, J.Amer.chem.Soc. 50, 1479 (1928)

sungsmittel abgezogen. Die zurückgebliebene, gelbe, ölige Flüssigkeit wurde an der Ölpumpe destilliert. Bei 139° und 0,4 Torr ging O-Methyl-benzolsulphydroxamsäure als farblose viskose Flüssigkeit über, die im Eisschrank nach einigen Tagen durchkristallisierte. Aus wässrigem Methanol (50%) wurde zweimal umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 78°.

$C_7H_9NO_3S$ (187,2)

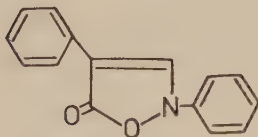
Ber.: C 44,91 H 4,85 N 7,48 S 17,13

Gef.: C 44,95 H 4,69 N 8,22 S 16,84

Molekulargewichtsbest.: 185,6

(Aceton) 185,3

2,4-Diphenyl-isoxazolon-(5) XVII



Aus Phenylcarbmethoxyacetaldehyd⁷⁷⁾ und N-Phenylhydroxylamin. Schleppmittel: Chloroform.

Farblose Kristalle (Aethanol/Dioxan). Schmp.: 174°.

UV-Max. 338 nm (Dioxan). Ausbeute 46% d.Th.

77) Phenylcarbmethoxyacetaldehyd wurde durch Claisenkondensation von Phenyllessigsäuremethylester und Ameisensäureäthylester nach einer von Wislicenus beschriebenen Methode dargestellt. Die bei 120° und 0,5 Torr übergende Flüssigkeit wurde für weitere Umsetzungen benutzt: W. Wislicenus, Liebigs Ann.Chem. 413, 248 (1917)

$C_{15}H_{11}NO_2$ (237,3)

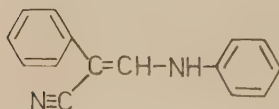
Ber.: C 75,93 H 4,64 N 5,90

Gef.: C 75,96 H 4,63 N 6,01

Molekulargewichtsbest.: 244,7

(Aceton) 244,3

1-Phenyl-1-cyan-anilino-äthen XX



1) Aus Phenylcyanacetaldehyd⁷⁸⁾ und N-Phenylhydroxylamin.

Schleppmittel: Benzol. Schwach gelbe Nadeln (Eisessig).

Schmp. 152°. UV-Max. 340 nm (Methanol). Ausbeute 34% d. Th.

$C_{15}H_{12}N_2$ (220,3)

Ber.: C 81,82 H 5,45 N 12,73

Gef.: C 81,68 H 5,47 N 12,02

Molekulargewichtsbest.: 227,3

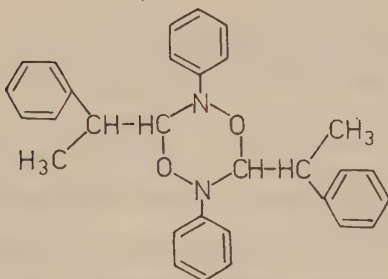
(Aceton) 227,6

2) Aus Phenylcyanacetaldehyd und Anilin.

Schleppmittel: Xylol. Ausbeute 76% d. Th. Beide Substanzen waren identisch.

78) W. Wislicenus, Liebigs Ann.Chem. 291, 202 (1896)

2,5-Bis-phenyl-3,6-bis-(α -phenyl)-aethyl-tetrahydro-
1,4,2,5 - dioxadiazin. XXIII



Aus Hydratropaaldehyd und N-Phenyl-hydroxylamin.

Schleppmittel: Chloroform.

Farblose Kristalle (Aethanol) Schmp.: 162° . Ausbeute: 55% d.Th.

$C_{30}H_{30}N_2O_2$ (450,6)

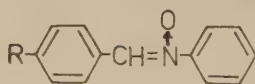
Ber.: C 79,97 H 6,71 N 6,22

Gef.: C 80,19 H 6,39 N 6,27

Molekulargewichtsbest.: 449,6

(Aceton) 445,0

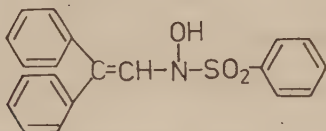
Umsetzungen von Arylaldehyden mit N-Phenylhydroxylamin



XXIX

Substanz Summenformel (Mol-Gew.)	Schleppmittel Eigenschaften Ausbeute	Analysen %		
		C	H	N
XXIXa	Chloroform	Ber.: 64,46 Gef.: 64,57	4,16 4,22	11,57 11,50
R = NO ₂	gelbe Kristalle (Dioxan) Schmp. 190°			
C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₃ (248,2)	lichtempfind- lich 83% d. Th.			
XXIXb	Chloroform	Ber.: 74,96 Gef.: 75,12	6,72 6,89	11,66 11,43
R = N(CH ₃) ₂	gelbe Nadeln (Aethanol 70%) Schmp. 138°			
C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O (240,3)	lichtempfind- lich 68% d. Th.			

N-(β,β-Diphenyl-vinyl)-benzolsulhydroxamsäure XXVI



Aus Diphenylacetaldehyd und Benzolsulhydroxamsäure.

Schleppmittel: Benzol oder Toluol. Farblose Nadeln (Aethanol).

Schmp. 138°. UV-Max. 250 nm (Methanol). Ausbeute 64% d. Th.

$C_{20}H_{17}NO_3S$ (351,4)

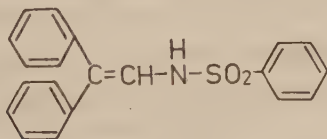
Ber.: C 68,37 H 4,84 N 4,00 S 9,16

Gef.: C 68,32 H 4,92 N 3,92 S 9,37

Molekulargewichtsbest.: 356,0

(Aceton)

N-(β,β-Diphenyl-vinyl)-benzolsulfonamid XXXVIIa



1) Aus Diphenylacetaldehyd und Benzolsulfonamid.

Schleppmittel Benzol oder Toluol.

Farblose Nadeln (Aethanol 50%). Schmp. 115°. UV-Max. 272 nm (Methanol). Ausbeute 72% d.Th.

$C_{20}H_{17}NO_2S$ (335,4)

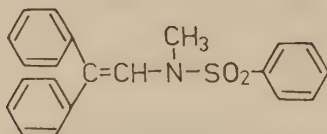
Ber.: C 71,62 H 5,11 N 4,16 S 9,56

Gef.: C 71,66 H 5,13 N 4,07 S 10,08

- 2) Aus 0,06 Mol Diphenylacetaldehyd
und 0,03 Mol Benzolsulphydroxamsäure. Schleppmittel: Toluol.
- 3) Aus Diphenylacetaldehyd und O-Methylbenzolsulphydroxamsäure.
Schleppmittel: Benzol, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff.
- 4) Nach der Essigsäuremethode aus Diphenylacetaldehyd und Benzol-
sulfonamid.

Die nach 1 - 4 dargestellten Substanzen waren identisch.

N-Methyl-(β,β-diphenyl-vinyl)-benzolsulfonamid XXX



Aus Diphenylacetaldehyd und N-Methylbenzolsulfonamid⁷⁹⁾.

Schleppmittel: Benzol. Farblose Kristalle (Aethanol).

Schmp. 92°. UV-Max. 258 (Aethanol). Ausbeute 82% d. Th.

$C_{21}H_{19}NO_2S$ (349,5)

Ber.: C 72,19 H 5,48 N 4,01 S 9,17

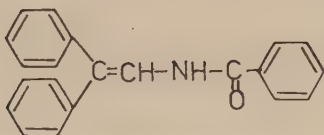
Gef.: C 73,01 H 5,41 N 3,96 S 9,60

Molekulargewichtsbest.: 348,1

(Aceton) 348,3

79) van Romburgh, Recueil Trav.chim.Pays-Bas 3, 16 (1884)

N-(β,β-Diphenyl-vinyl)-benzamid XXXVIIb



- 1) Aus Diphenylacetaldehyd und Benzamid. Schleppmittel: Toluol oder Xylol. Farblose Kristalle (Tetrachlorkohlenstoff). Schmp. 133°. UV-Max. 310 nm (Methanol). Ausbeute 70% d. Th.

$C_{21}H_{17}NO$ (299,4)

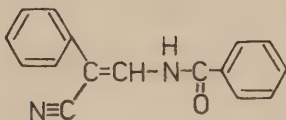
Ber.: C 84,28 H 5,68 N 4,68

Gef.: C 83,97 H 5,75 N 4,63

- 2) Aus Diphenylacetaldehyd und O-Methyl-benzolsulphydroxamsäure. Schleppmittel: Xylol.

Beide Substanzen erwiesen sich als identisch.

N-(β-Phenyl-β-cyan-vinyl)-benzamid XXXVIIId



- 1) Aus Phenylcyanacetaldehyd und Benzamid. Schleppmittel: Xylol. Farblose Nadeln (Aethanol). Schmp. 168°. UV-Max. 310 nm (Methanol). Ausbeute 62% d. Th.

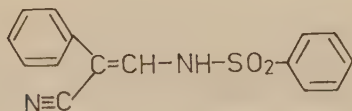
$C_{16}H_{12}N_2O$ (248,3)

Ber.: C 77,41 H 4,84 N 11,29

Gef.: C 77,47 H 4,89 N 11,20

- 2) Aus Phenylcyanacetaldehyd und O-Methyl-benzhydroxamsäure.
Schleppmittel: Xylol.

N-(β-Phenyl-β-cyan-vinyl)-benzolsulfonamid XXXVIIc



- 1) Aus Phenylcyanacetaldehyd und Benzolsulfonamid. Schleppmittel: Toluol. Farblose Nadeln (Aethanol). Schmp. 156°. Ausbeute: 68% d. Th.

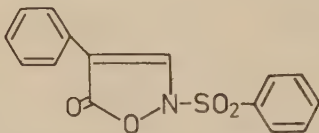
$C_{15}H_{12}N_2O_2S$ (284,3)

Ber.: C 63,36 H 4,25 N 9,85

Gef.: C 62,93 H 4,24 N 9,90

- 2) Aus Phenylcyanacetaldehyd und O-Methyl-benzolsulphydroxamsäure. Schleppmittel: Toluol.

2-Phenyl-sulfon-4-phenyl-isoxazolon-(5) XLII



- 1) Aus Phenylcarbmethoxyacetaldehyd und Benzolsulphydroxamsäure. Schleppmittel: Chloroform, Benzol oder Toluol. Farb-

lose Nadeln (Dioxan) Schmp. 184° . UV-Max 303 nm (Methanol).
Ausbeute 78% d. Th.

$C_{15}H_{11}NO_4S$ (301,2)

Ber.: C 59,81 H 3,65 N 4,65

Gef.: C 60,07 H 3,76 N 4,37

2) Aus Phenylcyanacetaldehyd und Benzolsulfhydroxamsäure.

Schleppmittel: Toluol.

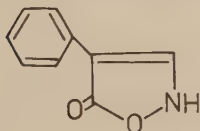
3) 3,22 g (0,02 Mol) 4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV und 3,52 g Benzolsulfochlorid wurden in 20 ml Pyridin 45 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in konz. Salzsäure (30 ml) in 150 ml Eiswasser gegossen. 2-Phenyl-sulfon-4-phenyl-isoxazolon-(5) fiel aus, wurde abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert.

Ber.: C 49,81 H 3,65 N 4,65 S 10,65

Gef.: C 59,71 H 3,50 N 4,64 S 10,44

Die IR- und UV-Spektren der nach 1 - 3 dargestellten Substanzen waren identisch. Eine Mischschmelzpunktbestimmung gab keine Depression.

4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV



- 1) 17,8 g (C,1 Mol) frisch destillierter Phenylcarbmethoxyacetaldehyd wurde mit 115 ml Natronlauge (10%) und einer Lösung von 7,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in 50 ml Wasser versetzt. Dabei erwärmte sich das Reaktionsgemisch stark. Nach 6 - 8 Stunden wurde durch Ansäuern mit verd. Schwefelsäure das 4-Phenyl-isoxazolon-(5) ausgeschieden. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und aus Methanol (60%) oder Essigsäureäthylester umkristallisiert. Farblose bis schwach-gelbe Kristalle, die sich bei 134-135° zersetzen. Ausbeute: 71% d. Th.
- 2) 17,8 g Phenylcarbmethoxyacetaldehyd und 7,0 g Hydroxylaminhydrochlorid wurden mit 50 ml H₂O übergossen, auf dem Wasserbad erwärmt und mit Äthanol bis zur völligen Lösung versetzt. Hierbei erhitzte sich das Reaktionsgemisch freiwillig bis zum Sieden. Nach dem Erkalten fiel 4-Phenyl-isoxazolon-(5) aus. Durch Hinzufügen von Wasser erhält man XLV in guter Ausbeute (75% d. Th.). Das Produkt ist für weitere Umsetzungen rein genug. Schmp. 134-135° (Zers.)

C₉H₇NO₂ (161,2)

Ber.: C 67,08 H 4,38 N 8,69

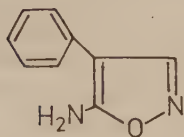
Gef.: C 67,43 H 4,27 N 8,42

Molekulargewichtsbest.: 160,8

(Aceton) 157,0

UV-Max. 279 nm (Methanol)

4-Phenyl-5-amino-isoxazol II



14,5 g (0,1 Mol) Phenylcyanacetaldehyd wurden in der eben nötigen Menge Methanol gelöst. Nun wurde eine wässrige Lösung von 14,0 g (0,2 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 14,0 g Na-Acetat hinzugefügt. Nach 8 - 10 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt. 4-Phenyl-5-amino-isoxazol fiel in schönen farblosen Nadeln aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Methanol mit Wasser umgefällt. Noch einmal aus Ligroin umkristallisiert, wurden schöne, lange Nadeln vom Schmelzpunkt 100° erhalten. Ausbeute: 85% d. Th.

$C_9H_8N_2O$ (160,2)

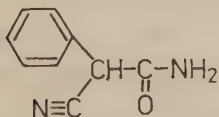
Ber.: C 67,49 H 5,03 N 17,49

Gef.: C 67,59 H 5,04 N 17,13

Molekulargewichtsbest.: 154,5

(Aceton)

α,α -Phenyl-cyan-acetamid LI



Eine Lösung von 8,0 g (0,05 Mol) 4-Phenyl-5-amino-isoxazol IL in 50 ml Methanol wurde mit wässriger Natronlauge (2,0 g in 25 ml H₂O) versetzt und 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Die Lösungsmittel wurden dann im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und aus Aethanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 152°. Ausbeute 74% d. Th. Die UV- und IR-Spektren dieser Substanz waren identisch mit der nach HESSLER³⁷⁾ aus Phenylcyanessigsäureäthylester und Ammoniak dargestellten Verbindung. Eine Mischschmelzpunkt-Bestimmung gab keine Depression.

C₉H₈N₂O (160,2)

Ber.: C 67,49 H 5,03 N 17,49

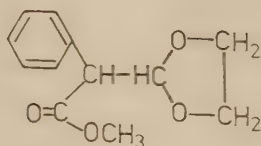
Gef.: C 67,74 H 4,98 N 17,48

17,54

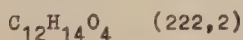
Molekulargewichtsbest.: 162,6

(Aceton)

2-(Phenyl-carbomethoxy)-methyl-1,3-dioxolan LIV



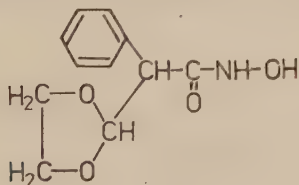
89,0 g Phenylcarbmethoxyacetaldehyd (0,5 Mol) wurden mit 37,2 g (0,6 Mol) reinem Aethylenglykol und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, bis sich kein Reaktionswasser mehr bildete. Danach wurde das Schleppmittel am Vakuum-Rundlaufverdampfer entfernt und der Rückstand nach dem Abkühlen mit verdünnter Lauge und Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum destilliert. Bei 173° und 12 Torr ging eine farblose, viskose Flüssigkeit über. Ausbeute: 65% d.Th.



Ber.: C 64,86 H 6,35

Gef.: C 64,96 H 6,28

α -Phenyl- α -dioxolanyl-(2')-acethydroxamsäure LV



a) Kaliumsalz der Hydroxamsäure:

20,7 g (0,3 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid wurden in 120 ml und 28,0 g (0,5 Mol) Kaliumhydroxid in 70 ml siedendem Methanol getrennt gelöst. Nach dem Abkühlen auf 35 - 40° wurde die methanolische KOH-Lösung unter heftigem Rühren in die Hydroxylaminlösung eingetragen. Ein Temperaturanstieg über

40° wurde durch Wasserkühlung verhindert. Nachdem die KOH-Lösung vollständig eingetragen war, wurde das Reaktionsgemisch 5 Minuten in einer Kältemischung gehalten, wobei KCl ausfiel und rasch abgesaugt wurde. Das Filtrat wurde nun unter heftigem Rühren tropfenweise mit 33,3 g (0,15 Mol) 2-(Phenyl-carbomethoxy)-methyl-dioxolan LIV versetzt und von ausgefallener Substanz abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisierten nach dem Abkühlen 5,85 g (= 15% d. Th.) Kaliumsalz der Hydroxamsäure aus.

b) Hydroxamsäure:

5,2 g (0,02 mol) Kaliumsalz wurden unter Rühren in 15 - 20 ml Essigsäure (1,5 N) bis zur vollständigen Lösung erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur in Eiswasser gegossen. Die ausgefallene Hydroxamsäure wurde abfiltriert, getrocknet und zweimal aus Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 185°. Ausbeute: 3,3 g (10% d. Th.) Die FeCl_3 -Reaktion war positiv.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (223,2)

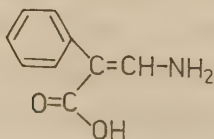
Ber.: C 59,19 H 5,87 N 6,28

Gef.: C 59,05 H 5,85 N 6,30

Molekulargewichtsbest.: 223,6

(Aceton) 218,7

N-(β -Phenyl- β -carboxy-vinyl)-amin LXII



1,61 g 4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV wurden in 80 ml wasser-
freiem Dioxan gelöst und über Palladium auf Kohle (300 mg)
bei 24°/760 mm katalytisch hydriert. Innerhalb von 50 Minu-
ten wurden 225 ml Wasserstoff adsorbiert. Aus dem Filtrat
wurde bei 30°/15 mm das Lösungsmittel am Vakuum-Rundlauf-
verdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Chloroform ge-
waschen und aus Essigsäureaethylester in kleinen Portionen
(50 mg) umkristallisiert. Ausbeute: 58% d. Th.

Schmp. 124° (Zersetzung). UV-Max. (Methanol) 283 nm.

$C_9H_9NO_2$ (163,2)

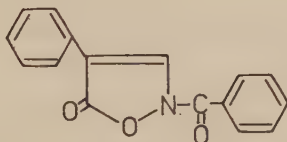
Ber.: C 66,18 H 5,57 N 8,58

Ger.: C 66,81 H 5,64 N 8,60

Molekulargewichtsbest.: 173,3

(Aceton) 174,0

2-Benzoyl-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXIIIa



Zu einer eiskalten Lösung von 3,22 g 4-Phenyl-isoxazolon-(5)
XLV in 20 ml Pyridin wurden unter kräftigem Schütteln während
einer Viertelstunde 2,80 g Benzoylchlorid in 5 ml Pyridin zu-
getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 Stunden bei 25°
gehalten und dann in 160 ml heftig gerührte, eiskalte Salz-
säure (12,5%) getropft. Der gebildete Niederschlag wurde ab-

gesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und zweimal aus Aethanol umkristallisiert. Die farblosen Nadeln hatten einen Schmelzpunkt von 161° . Ausbeute: 71 d. Th.

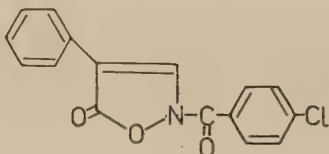
UV-Max. 327 nm (Methanol).

$C_{16}H_{11}NO_3$ (265,3)

Ber.: C 72,45 H 4,18 N 5,28

Gef.: C 72,48 H 4,20 N 5,44

2-(p-Chlor)-benzoyl-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXIIIb



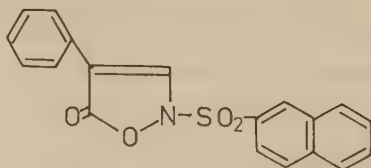
Analog LXIIIa, ausgehend von 3,22 g XLV und 3,5 g p-Chlor-benzoylchlorid. Aus wenig Dioxan entstanden farblose Nadeln vom Schmp. 214° . Ausbeute: 48% d. Th. UV-Max. 324 nm (Dioxan).

$C_{16}H_{10}NOCl$ (299,8)

Ber.: C 64,12 H 3,36 N 4,67

Gef.: C 64,26 H 3,63 N 4,81

2-Naphthyl-sulfon-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXIIIc



1,61 g (0,01 Mol) 4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV und 2,27 g Naphthalin-2-sulfochlorid wurden in 15 ml Pyridin 30 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung in eine heftig gerührte, eiskalte Mischung von 15 ml konz. Salzsäure in 100 ml Wasser getropft. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Aethanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 160°. Ausbeute: 39% d.Th.

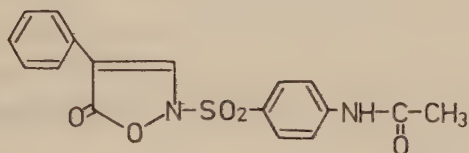
UV-Max. 288 nm (Methanol).

$C_{19}H_{13}NO_4S$ (351,4)

Ber.: C 64,94 H 3,73 N 3,99

Gef.: C 64,93 H 3,92 N 4,10

2-(p-Acetylamino)-phenyl-sulfon-4-phenyl-isoxazolon-(5)
LXIIIId



3,22 g (0,02 Mol) 4-Phenyl-isoxazolon-(5) XLV wurden in 12,5 ml Pyridin gelöst und heftig gerührt. In diese Lösung wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 4,7 g p-Acetyl-amino-benzolsulfochlorid⁸⁰⁾ in 12,5 ml Pyridin zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde nun 5 Minuten auf einem siedenden Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten in eine heftig gerührte, eiskalte Mischung von 35 ml konz. Salzsäure in 200 ml Was-

80) Das technische Produkt wurde vorher zweimal aus Benzol umkristallisiert.

ser tropfenweise eingetragen. Das ausgefallene, klebrige, bräunlich-gelbe Rohprodukt wurde abgesaugt und auf einen Teller gepreßt. Dann wurde zweimal aus Eisessig umkristallisiert.

Farblose bis schwach-gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 206° .

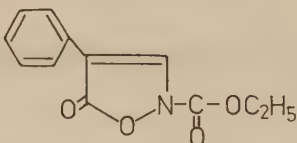
Ausbeute: 48% d. Th. UV-Max. 275 nm (Dioxan).

$C_{17}H_{14}N_2O_5S$ (358,4)

Ber.: C 56,98 H 3,94 N 7,82

Gef.: C 57,14 H 4,10 N 8,00

2-Carbaethoxy-4-phenyl-isoxazolon-(5) LXXVIII



Aus Phenylcarbmethoxyacetaldehyd und N-Hydroxy-urethan.⁸¹⁾

Schleppmittel: Chloroform.

Aus Isopropanol farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 152° .

Ausbeute: 78% d. Th. UV-Max. 298 nm (Methanol).

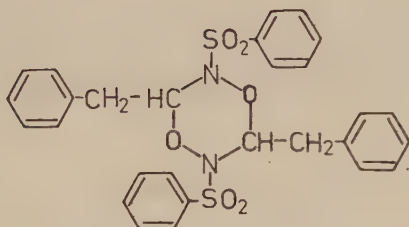
$C_{12}H_{11}NO_4$ (233,2)

Ber.: C 61,80 H 4,76 N 6,01

Gef.: C 62,16 H 4,81 N 5,98

81) N-Hydroxyurethan wurde nach einer von Hantzsch beschriebenen und von Jones modifizierten Methode aus Hydroxylamin und Chlorameisensäureäthylester dargestellt: A. Hantzsch, Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 1254 (1894); L.W. Jones, Amer.chem.J. 20, 39 (1898)

2,5-Bis-benzolsulfonyl-3,6-bis-benzyl-tetrahydro-1,4,2,5-dioxadiazin LXV



Aus Phenylacetaldehyd und Benzolsulphhydroxamsäure.

Schleppmittel: Chloroform. Aus Aethanol farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 192° . Ausbeute 38% d. Th. UV-Max. < 215 nm.

$C_{28}H_{26}N_2O_6S_2$ (550,7)

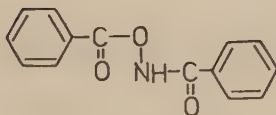
Ber.: C 61,08 H 4,76 N 5,09

Gef.: C 61,33 H 4,91 N 5,21

Molekulargewichtsbest.: 540,3

(Aceton) 544,6

O-Benzoyl-benzhydroxamsäure LXVI



- 1) Phenyl-, Phenylcyan-, Phenylcarbmethoxy- und Hydratropaaldehyd reagierten nicht mit Benzhydroxamsäure (Schleppmittelmethode). Erhitzte ich äquimolare Mengen Aldehyd und Benzhydroxamsäure eine Stunde auf dem Wasserbad (ohne Lösungsmittel), so kristallisierte aus der Schmelze nach dem Erkalten immer O-Benzoyl-benz-hydroxamsäure aus. Schmp. 168° (Aethanol 70%).
- 2) Erhitzte ich Benzhydroxamsäure unter Anwesenheit von 20-30 mg p-Toluolsulfonsäure zwei Stunden auf dem Wasserbad, so ließ sich das Reaktionsprodukt als O-Benzoyl-benzhydroxamsäure identifizieren.
- Farblose Nadeln. Schmp. 168° (Aethanol 70%).

$C_{14}H_{11}NO_3$ (241,3)

Ber.: C 69,70 H 4,60 N 5,81

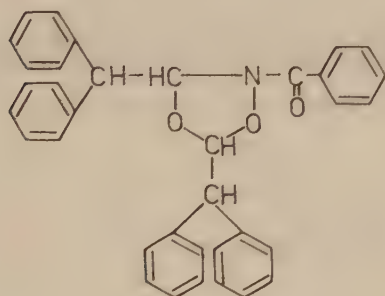
Gef.: C 69,91 H 4,55 N 5,93

Molekulargewichtsbest.: 238,8

(Aceton) 238,4

- 3) Auch nach der Essigsäuremethode erhielt ich aus den unter 1) genannten Aldehyden und Benzhydroxamsäure, sowie aus Benzhydroxamsäure selbst - ohne weitere Reaktionspartner - O-Benzoyl-benzhydroxamsäure in guter Ausbeute. Die nach 1 - 3 dargestellten Substanzen erwiesen sich als identisch.

2.5-Bis-diphenyl-methyl-4-benzoyl-dihydro-
1,3,4 dioxazol LXVII



5,88 g (0,03 Mol) Diphenylacetaldehyd, 4,01 g Benzhyaroxam-
säure und 20 mg p-Toluolsulfonsäure wurden gemischt und auf
dem Wasserbad 2 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten erstarrte
die Schmelze. Sie wurde aufgearbeitet und zweimal aus Aethanol
umkristallisiert. Schmp. 146°. Ausbeute: 78% d. Th.

UV-Max. < 215 nm.

C₃₅H₂₉NO₃ (511,6)

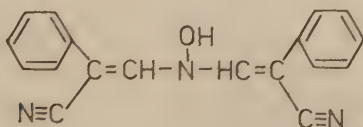
Ber.: C 82,17 H 5,71 N 2,74

Gef.: C 82,20 H 5,87 N 2,70

Molekulargewichtsbest.: 517,2

(Aceton) 522,0

N-Bis-(β-phenyl-β-cyan-vinyl)-hydroxylamin LXIXa



- 1) Aus Phenylcyanacetaldehyd und Benzhydroxamsäure nach der Essigsäuremethode. Ausbeute: 48% d. Th.
- 2) Nach der Schleppmittelmethode aus Phenylcyanacetaldehyd und Benzolsulphydroxamsäure im Molverhältnis 2 : 1. Schleppmittel: Benzol oder Toluol. Aus Aethanol schwachgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 154°. Ausbeute: 53% d. Th. UV-Max. 338 nm (Dioxan).

$C_{18}H_{13}N_3O$ (287,3)

Ber.: C 75,24 H 4,56 N 14,62

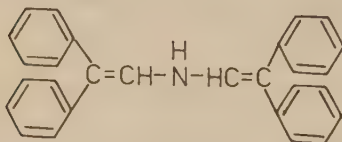
Gef.: C 75,40 H 4,59 N 14,60

Molekulargewichtsbest.: 295,2

(Aceton)

Beide Substanzen waren identisch.

N-Bis-(diphenyl-vinyl)-amin LXXII



Aus Diphenylacetaldehyd und Benzhydroxamsäure nach der Essigsäuremethode. Reaktionsdauer 15 Minuten.

Aus Isobutanol schwach gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 142°.

Ausbeute: 55% d. Th. UV-Max. 360 nm (Dioxan).

$C_{28}H_{23}N$ (373,5)

Ber.: C 90,07 H 6,17 N 3,76

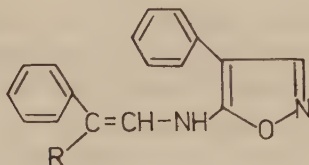
Gef.: C 89,94 H 6,14 N 3,74

Molekulargewichtsbest.: 363,6

(Aceton)

Die Substanz erwies sich als identisch mit der aus Formamid und Diphenylacetaldehyd nach der Schleppmittelmethode dargestellten Verbindung⁵⁷⁾.

Umsetzungen aktivierter Arylacetaldehyde mit 4-Phenyl-5-amino-isoxazol zu unsymmetrischen Bisvinylaminen LXXXII a-d



R =	Schleppmittel	Analysen %		
Summenformel	Eigenschaften			
(Mol.-Gew.)	UV-Maximum			
Substanz	Ausbeute	C	H	N
R = H	Chloroform	Ber.: 77,85	5,38	10,68
C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O	Farblose Kristalle	Gef.: 77,45	5,55	10,65
(262,3)	(N-Propanol)			
	Schmp. 221°			
	UV-Max. 268 nm			
	(Dioxan)			
LXXXIIa	Ausbeute 73% d. Th.			
R = C ₆ H ₅	Chloroform	Ber.: 81,63	5,36	8,28
C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O	hellgelbe Nadeln	Gef.: 81,87	5,65	7,99
(338,4)	(Aethanol) Schmp. 134°			
	UV-Max. 332 nm	Molekularge-		
	(Dioxan)	wichtsbest.: 334,0		
		(Aceton)	342,2	
LXXXIIb	Ausbeute 70% d. Th.			
R = C≡N	Benzol	Ber.: 75,24	4,56	14,63
C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O	blaß-gelbe Schup-	Gef.: 75,48	4,65	14,39
	pen (Aethanol)			
(287,3)	Schmp. 157°			
	UV-Max. 329 nm	Molekularge-		
	(Dioxan)	wichtsbest.: 293,2		
		(Aceton)		
R = -C(=O)-O-CH ₃	Chloroform	Ber.: 71,24	5,04	8,75
	gelbe Nadeln	Gef.: 71,29	5,11	8,67
C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	(Aethanol) Schmp. 155°			
(320,4)	UV-Max. 338 nm	Molekularge-		
	(Dioxan)	wichtsbest.: 316,7		
LXXXIIc	Ausbeute 58% d. Th.	(Aceton)		

Lebenslauf

Am 16. 3. 1938 wurde ich in Dorf-Tuschkau/Pilsen geboren; dort ging ich auch bis 1945 sechs Monate zur Schule. Ab 1946 besuchte ich zuerst die Volksschule in Remlingen (Unterfranken) und nach weiteren vier Jahren das Deutsche Gymnasium in Würzburg, wo ich im Juni 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend war ich zwei Jahre Praktikant in der Neuen Apotheke in Neckarsulm und legte im September 1959 in Stuttgart die pharmazeutische Vorprüfung ab.

Im Wintersemester 1959 begann ich an der Philipps-Universität Marburg das Studium der Pharmazie. Im Oktober 1962 bestand ich die pharmazeutische Staatsprüfung und ein Jahr später begann ich dort unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden die vorliegende Dissertation, die ich ab Oktober 1964 am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität in Berlin weiterführte.

Im Oktober 1963 erhielt ich die Bestallung als Apotheker. Seit April 1965 verwalte ich die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Dimroth, Drawert, Eiden, Hänsel, Kirmse, Kreutzkamp, Mahr, Musso, Schmid, B. Schmidt, Siegert, Severin, Stachel, v. Stosch, Walcher und Zinner.

